



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GASTROSKOPİ YAPILMIŞ HASTALARDA HELİKOBAKTERİ PİLORİ
ENFEKSİYONUN OTOİMMÜN TİROİT ANTİKORLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hüseyin ŞAKI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet ASLAN

VAN-2023



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GASTROSKOPİ YAPILMIŞ HASTALARDA HELİKOBAKTERİ PİLORİ
ENFEKSİYONUN OTOİMMÜN TİROİT ANTİKORLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hüseyin ŞAKI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet ASLAN

VAN-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca anlayışıyla, sabrıyla, hayattaki ve meslek hayatındaki tecrübelerini bize aktaran; tez çalışması döneminde yardımını ve bilgilerini esirgemeyen danışman hocam; Prof. Dr. Mehmet ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk günlerinden son günlerine dek bilgisi ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Bölüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, keyifli vakitler geçirdiğim kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Berfin Yücel, Dr. Ozan Aydemir, Dr. Şahin Çetin ve Dr. Nevzat Kına'ya, ayrıca İç Hastalıkları hemşire ve personelerimize,

Beni bugünlere getiren, hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen yanımda olamasa da kalbimde bir ömür boyu yaşayacak olan babama, anneme, kardeşlerime, çocuklarıma ve uzmanlık eğitimim sürecinde sabır gösteren eşim Elif ŞAKI'ya teşekkür ediyorum.

Dr. Hüseyin ŞAKI

ÖZET

Dr. Hüseyin Şakı, Gastroskopi Yapılmış Hastalarda Helikobakteri Piloni Enfeksiyonunun Otoimmün Tiroit Antikorları Üzerine Etkisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2023

Amaç: Helikobakter Piloni enfeksiyonu neredeyse dünyada insanların yaklaşık %50'sini çeşitli klinikler oluşturarak etkilemektedir. Bu yüzden tanısını koymak ve uygun tedaviyi başlamak çok önemlidir. Bu çalışmada daha önce gastroskopi yapılmış hastalarda Helikobakter Piloni enfeksiyonunun otoimmün tiroit antikorları üzerine etkisi araştırılacaktır. Aynı zamanda bu çalışmada Helikobakter Piloni'nin pozitiflik derecesine göre tiroit otoantikorlarındaki değişiklik araştırılacaktır. Böylece Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda hem otoimmün tiroitit açısından taranmasının hem de tiroitit için kullanılan ilaç dozunun ayarlanmasının gerekip gerekmediği planlanması yapılacaktır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak Van YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nde İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran ve endoskopi yapılmış hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde olan Helikobakter Piloni enfeksiyonu tanısı alan 138 hasta dâhil edildi. Hasta gruplarıyla karşılaştırmak üzere aynı yaş ve benzer cinsiyet dağılımına sahip Helikobakter Piloni enfeksiyonu tanısı almayan bireylerden oluşan 104 kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grupta yaş, cinsiyet, TSH ve sT4 gibi tiroit fonksiyon testleri, Anti-TPO ve Anti-TG gibi tiroit otoantikorları, tiroit ultrasonu, lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, vitamin D ve vitamin B12 parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Helikobakter Piloni ile enfekte olan 138 hastanın 58'i erkek ve 80'i kadın ve 104 kontrol hastanın 40'i erkek ve 64 ise kadın idi. Helikobakter Piloni pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (hepsi; $p>0.05$). Ayrıca Helikobakter Piloni enfeksiyon şiddeti arttıkça Anti-TPO ve Anti-TG düzeylerinde önemli bir değişim görülmedi ($p>0.05$). Tiroit ultrasonunda tiroitit varlığı Helikobakter Piloni pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hastaların yaşları arttıkça Helikobakter Piloni enfeksiyon şiddetinin de azaldığı saptandı ($p<0.05$).

Sonuçlar: Bu çalışmamızda Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yaş arttıkça şiddetinin azalmış olduğu gösterildi. Hastalarımızda tiroidit bulguları ile Helikobakteri Piloni enfeksiyonu şiddeti arasında negatif bir korelasyon vardı. Ancak bu çalışmamızda her iki grupta tiroid otoantikorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak otoimmün tiroidit açısından kritik etkisi olan Helikobakter Piloni enfeksiyonunun bu rolünün netleşmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter Piloni, otoimmün tiroidit, Anti-TPO, Anti-TG, tiroid ultrasonu, tiroid otoantikor ve endoskopi



ABSTRACT

Dr. Hüseyin Şakı, The Effect of Helicobacter Pylori Infection on Autoimmune Thyroid Antibodies in Patients Who Have Had Gastrosocopy, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Van, 2023

Objective: Helicobacter pylori infection affects almost 50% of people in the world by forming various clinics. Therefore, it is very important to diagnose and initiate appropriate treatment. In this study, the effect of Helicobacter Pylori infection on autoimmune thyroid antibodies will be investigated in patients who have undergone gastroscopy before. At the same time, in this study, changes in thyroid autoantibodies will be investigated according to the degree of positivity of Helicobacter Pylori. Thus, it will be planned whether the patients with Helicobacter pylori infection should be screened for autoimmune thyroiditis and whether the dose of the drug used for thyroiditis should be adjusted.

Method: Our study was carried out retrospectively on patients who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Van YYU Faculty of Medicine Dursun Odabaş Medical Center and underwent endoscopy. Patients aged 18 years and older who were diagnosed with Helicobacter Pylori infection were included in the study. A total of 242 patients were included in the study. In order to compare with the patient groups, a control group was formed from individuals in the similar age group, with similar gender distribution, without a diagnosis of Helicobacter Pylori infection and who agreed to participate in the study. Age, gender, thyroid function tests such as TSH, T4, thyroid autoantibodies such as Anti-TPO, Anti-TG, thyroid ultrasound, hemogram, sedimentation, vitamin D and vitamin B12 parameters were studied according to the severity of Helicobacter Pylori infection in both groups.

Results: A total of 242 people, 138 patients with Helicobacter pylori infection and 104 people in the control group, were included in the study. Of these patients, 98 were male and 144 were female. There was no significant difference between Anti-TPO and Anti-TG levels between Helicobacter Pylori positive patients and negative patients ($p>0.05$). In addition, as the severity of Helicobacter Pylori infection increased, there was no significant change in Anti-TPO and Anti-TG levels ($p>0.05$). Presence of thyroiditis in the thyroid ultrasound performed on the patients There was a significant difference in

Helicobacter Pylori positive patients compared to negative ones ($p<0.05$). It was determined that the severity of Helicobacter Pylori infection decreased as the age of the patients increased ($p<0.05$).

Conclusions: In this study, it was shown that the severity of Helicobacter Pylori infection decreased with increasing age. A negative correlation was found between thyroiditis findings and severity of Helicobacter Pylori infection in our patients. However, in our study, no statistically significant difference was found in terms of thyroid autoantibodies in both groups. In conclusion, we think that larger studies are needed to clarify this role of Helicobacter Pylori infection, which has a critical role in autoimmune thyroiditis.

Keywords: Helicobacter Pylori, autoimmune thyroiditis, Anti-TPO, Anti-TG, thyroid ultrasound, thyroid autoantibody and endoscopy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Helikobakter Piloni.....	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Bakteriyolojik özellikleri	4
2.1.4. Patogenezi	5
2.1.5. Helikobakter Piloni enfeksiyonunda tanı	6
2.1.5.1. Helikobakter Piloni tanısı invasiv olmayan testler	6
2.1.5.2. Helikobakter Piloni tanısı invasiv testler.....	6
2.1.6. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilgili hastalıklar	9
2.1.7. Helikobakter Piloni enfeksiyon tedavisi.....	13
2.1.7.1.Helikobakter Piloni tedavisi başarısızlığı ile ilişkili faktörler	16
2.1.7.2 Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Tedavisinde Yeni Gelişmeler.....	16
2.1.7.3. Hamilelik ve emzirme sırasında tedavi.....	17
2.2.Tiroid	17

2.2.1 Tiroid yapısı ve histolojisi	17
2.2.2 Tiroid fizyolojisi	18
2.1.3.Tiroid hormonlarının fizyolojik genel etkileri	19
2.1.4.Tiroid fonksiyon testleri.....	20
2.1.5.Otoimmün tiroid antikorları.....	20
2.1.5.1.Tiroglobulin antikor (Anti-TG)	20
2.1.5.2. Tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO)	21
2.1.5.3. TSH reseptör antikorları	21
2.1.5.4.Otoimmün kronik tiroidit.....	22
2.1.6 Graves ile Helikobakter Piloni arasındaki ilişkisi	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	24
3.2 İstatistik Analiz Raporu	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uyarlanmış Sydney Sınıflaması	8
Tablo 2. Helikobakter Piloni tedavi rejimleri.....	15
Tablo 3. Helikobakter Piloni'nin oranı ve cinsiyete göre dağılımı.....	27
Tablo 4. Helikobakter Piloni hastaların demografik ve hormon değerleri.....	27
Tablo 5. Helikobakter Piloni hastalarının vitamin B ₁₂ ve D'ye göre karşılaştırılması....	28
Tablo 6. Helikobakter Piloni hastalarının akut faz parametre değerleri.....	29
Tablo 7. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ANA ve tirodit ultrasonu bulguları ile karşılaştırılması.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Dünya genelinde Helikobakter Piloni prevalansı	4
Şekil 2. Helikobakter Piloni'nin yapısı	5
Şekil 3.Gastrik mukozanın inflamasyon değişkenine göre farklılığı.....	11
Şekil 4. Tiroid hormon biyosentezi	19
Şekil 5. Graves hastalığında Helikobakter Piloni'nin Patogenezi	23



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Helikobakter Piloni düzeyinin tiroid ultrasonu ile olan ilişkisi	31
Grafik 2. Helikobakter Piloni düzeyinin Anti-TG antikoruna ile olan ilişkisi.....	32
Grafik 3. Helikobakter Piloni düzeyinin Anti-TPO antikoruna ile olan ilişkisi.....	33
Grafik 4. Tiroid otoantikor ve TSH düzeyinin Helikobakter Piloni enfeksiyon derecesine göre değişimi.....	34
Grafik 5. Helikobakter Piloni derecesinin ANA'ya göre değişimi	35
Grafik 6. Helikobakter Piloni'nin şiddetinin cinsiyete göre değişimi	36

KISALTMALAR DİZİNİ

ANA	:Anti Nükleer Antikor
Anti HP Ig G	:Anti Helikobakter Piloni Ig G
Anti-Tg	:Tiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
APC	:Antijen Sunucu Hücre
Bab A	:Antijen Bağlayıcı Adezin
Cag A	:Sitotoksin İlişkili Gen
DITD	:Diiyodotirozin
DM	:Diyabetes Mellitus
EDTA	:Etilen Diamin Tetraasetik Asit
GİS	:Gastrointestinal Sistem
GÖR	:Gastroözofageal Reflü
GÖRH	:Gastroözofageal Reflü Hastalığı
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
ICMA	:İmmünokemiluminisans
IRMA	:İmmünoradyometrik
İFA	:İmmün Floresan Antikor
İP	:İmmün Peroksidaz
MALT	:Mucosaassociated Lymphoid Tissue
MIT	:Monoiyodotirozin
Oip A	:Dış İnflamatuar Protein
PCAB	:Potasyum Yarışmalı Bir Asit Engelleyici Olan
PCR	:Polymerase Chain Reaction

PMNL	:Poli Morf Nüveli Lökositler
PPI	:Proton Pompa İnhibitörleri
PÜP	:Peptik Ülser Perforasyonu
Sab A	:Sialik Asit Bağlayıcı Adezin
SS	:Standart Sapma
T3	:Triiyodotironine
T4	:Tiroksin
TBPA-Transtiretin	:Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TSH	:Tiroid Stimulan Hormon
TSHrab	:TSH Reseptör Antikorları
Vac A	:Vakuol Oluşturan Sitotoksin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Helikobakter Piloni toplumda en çok görülen kronik mikrobik enfektif durumlardan biridir [1]. Helikobakter Piloni dünya çapında ve her yaştan bireyde gösterilmiştir. Dünya nüfusunun % 50' sinin etkilendiğini göstermekle beraber Helikobakter Piloni enfeksiyonu sanayileşmiş ülkelere kıyasla kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde daha çok görülür ve yaşa göre kıyaslandığı zaman daha erken yaşta görülür [2]. Helikobakter Piloni enfeksiyonu riski, yaşamın erken dönemlerinde sosyoekonomik durum ve çevresel faktörleri ile bağlantısı mevcuttur. Evde yaşayan kişilerin fazla olması, aile fertlerinin sayıca fazla olması, aynı yatağı paylaşma ve akan suyun olmaması gibi etkenlerin tamamı Helikobakter Piloni enfeksiyonuna yakalanma oranıyla ilişkilendirilmiştir [3].

Helikobakter Piloni ortalama uzunluğu 3.5 mikron ve genişliği de 0.5 mikron olup mikroaerofilik, spiral görünümde gram negatif mikrobik bir ajandır. In vitro olarak, kanlı agar ve Skirrow's besiyeri gibi seçici besiyerinde kültürlenebilen, 37°C'de %5 oksijen ile üç ile yedi gün içinde çoğalabilen ve yavaş büyüyen bir organizmadır [4].

Helikobakter Piloni biyokimyasal testler olarak katalaz, oksidaz ve üreaz ile tespit edilebilir. Üreaz, yaşaması için ve kolonizasyonu açısından zaruri görünmektedir; bol miktarda üretilir ve organizmanın toplam protein ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturur. Bakteriyel üreaz etkinliği enfeksiyon tespiti açısından rolü önemli olup; invaziv ve noninvaziv testlerin temelini oluşturur [5].

Helikobakter Piloni tedavisi için çoklu antibiyotik tedavi rejimleri değerlendirilmiştir [6]. Bununla birlikte, az sayıda rejim sürekli olarak yüksek eradikasyon oranlarına ulaşmıştır. Tedaviyi yönlendirmek için Helikobakter Piloni antibiyotik direnci oranları hakkında da kısıtlı veri bulunmaktadır. Helikobakter Piloni enfeksiyonu tedavisi antibiyotik direnci, daha önceki antibiyotik maruziyeti, allerji durumu, yan etki, maliyeti ve uygulama rahatlığı açısından dikkatli seçilmelidir [7].

Otoimmün tiroid hastalıkları Hashimoto tiroiditi ve varyantları (doğum sonrası ve sporadik tiroidit), Graves hastalığı ve atrofik tiroidit şeklinde sınıflandırılmaktadır [8]. Otoimmün tiroidit patogeneğinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bazı bakteri ve virüslerin tiroid bezinin ve Helikobakter Piloni hücre zarı üzerindeki antijenik profili taklit edebildiğinden ve otoimmün hastalıkların

başlamasında önemli bir rol oynadığından şüphelenilmektedir [9]. Ayrıca, Cag-A (Sitotoksin İlişkili Gen) ve anti tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO) için benzer antijenik bölgelerin varlığı, Helikobakter Piloni'ye karşı antikor titrelerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır [10]. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yüksek oranda ve erken başlangıç yaşı olan bir popülasyonda, sadece Cag-A pozitif suşlarla enfeksiyon otoimmün tirodit ile ilişkilidir ve bu durum immün çapraz reaktiviteden kaynaklanabilir [11].

Bu çalışmamızda daha önce gastroskopi yapılmış hastalarda Helikobakter Piloni enfeksiyonun otoimmün tiroid antikorları üzerine etkisi araştırılacaktır. Ayrıca hastaların endoskopi sonucunda Helikobakter Piloni enfeksiyonu olup olmasının otoimmün tirodit ile olan ilişkisi de araştırılacaktır. Aynı zamanda bu çalışmada Helikobakter Piloni'nin pozitiflik derecesine göre tiroid otoantikorlarındaki değişiklik araştırılacaktır. Böylece Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda hem otoimmün tirodit açısından taranmasının hem de tirodit için kullanılan ilaç dozunun ayarlanmasının gerekip gerekmediği planlanması yapılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Helikobakter Pilon

2.1.1. Tarihçesi

Helikobakter mikroorganizmanın köpek midesinde spiral olduğunu ilk defa 1893 yılında Giulio Bizzozero tarafından gösterilmiştir. İlk kez insan mide mukozasında Barry Marshall ve Robin Warren 1983 yılında Campylobacter gibi spiral şeklinde mikroorganizma olduğunu göstermiş ve Campylobacter piloridis diye adını vermiştir [12]. Goodwin ve arkadaşları tarafından 1989'da yapılan çalışmaya göre mikroorganizmanın şeklinin helikal yapıda olması ve pilor bölgesinde görüldüğü için "Helikobakter Pilon" olarak adlandırılmıştır [4].

2.1.2. Epidemiyoloji

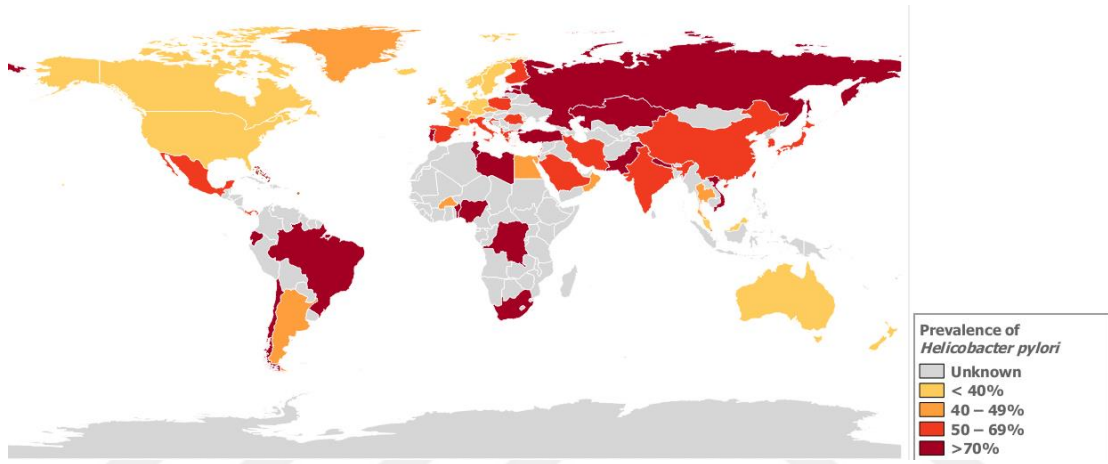
Helikobakter Pilon, tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık enfeksiyona sebebiyet vermektedir. Düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam şartları enfeksiyon riskini kolaylaştırmaktadır. Helikobakter Pilon genellikle çocukluk çağında görülmekte olup ve prevalansı yaşla beraber giderek artış göstermektedir [13].

Helikobakter Pilon, her yaş grubunda görülen bakteriyel bir enfeksiyon olup dünya genelinde çok sık görülür. Helikobakter Pilon enfeksiyonu dünya nüfusunun ortalama %50'sinde mevcuttur. Mikroorganizma gastroduodenal hastalığa sebep olabilir ve asemptomatik seyredebilir. Helikobakter Pilon vücuda girdikten sonra enfeksiyon persistan olarak ilerleyebilir [2].

Helikobakter Pilon'nin prevalansı ile ilgili en dikkat çeken çalışma Hooi ve arkadaşları tarafından yapılan, 1970 ile 2016 yılları arasında toplam 62 ülkede yapılmış 184 çalışmanın derlemesi ile oluşturulan meta analiz çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre Helikobakter Pilon'nin dünya genelindeki prevalansı %48.5 olarak saptanmıştır. En sık görüldüğü kıta %79'luk oran ile Afrika kıtasıdır. En az görüldüğü kıta ise %24'lük oran ile Avustralya kıtasıdır. En sık görüldüğü ülkeler %87.7 sıklık ile başta Nijerya olmak üzere, Pakistan, Portekiz, Estonya, Kazakistan gibi gelişmekte olan ülkelerdir. En az görüldüğü ülkeler ise %18.9 oran ile başta İsviçre olmak üzere, Danimarka, Yeni

Zelanda, Avusturalya ve İsveç gibi ülkelerdir. Yine aynı çalışmada ülkemizde yapılan üç büyük çalışma derlenmiş ve ülkemizde *Helikobakter Piloni*'nin görülme sıklığı %77 olarak bildirilmiştir [14].

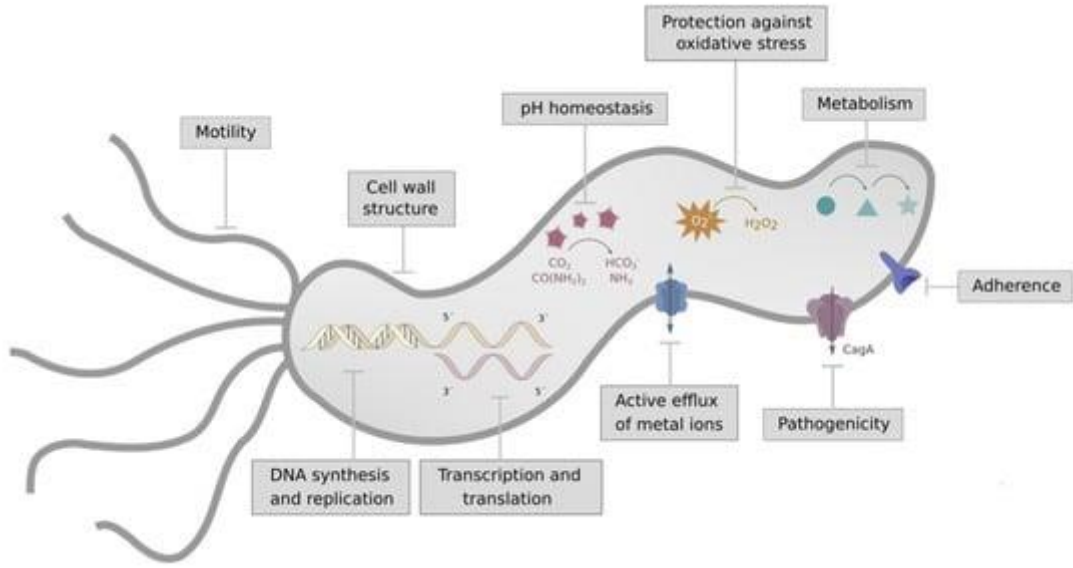
Helikobakter Piloni enfeksiyonuna ülkemizde de sık rastlanmaktadır. Özden ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; 7-12 yaş grubu %79, 13-18 yaş grubunda %83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda %96, 30-34 yaş grubunda %91, 35-39 yaş grubunda %83, 40-65 yaş grubunda ise %94 oranında *Helikobakter Piloni* pozitifliği tespit edilmiştir [15].



Şekil 1.Dünya genelinde *Helikobakter Piloni* prevalansı [7]

2.1.3. Bakteriyolojik özellikleri

Helikobakter Piloni; spiral şekilli, katalaz, oksidaz, proteaz ve üreaz pozitif bir bakteridir. Bu bakterigram negatif boyanıp zorunlu mikroaerofil olup, genişliği 0.5-0.9 µm, uzunluğu da 2-4 µm'dir. *Helikobakter Piloni* insanda mide gastrik mukoza epitelinin altına yerleşir [16]. İnvaziv olmamakla beraber lamina propriayı aşmayan bir bakteridir. *Helikobakter Piloni*'nin, çoklu tek kutuplu kamçıları sayesinde çok hızlı hareket kabiliyeti veren vardır. Tek kutuplu bu kamçıları olmasından dolayı mide sıvı ve mukus için aktif hareket halinde olabilir [17]. *Helikobakter Piloni* gastrik dokusunda spiral yapıda mukus altında görülür fakat kültür üremelerinde basil ve sirküler şeklinde görülmektedir. *Helikobakter Piloni*'nin doku kesitlerinden yapılan yaymaları; gram, warthin-stary, H-hematoksilineozin, giemsa boyalarıyla işlem yapılarak tespit edilir. *Helikobakter Piloni*'nin kültürde üremesi için en uygun besiyeri kanlı agar besiyeri olup kültür üremesi zordur [18].



Şekil 2. Helikobakter Piloni'nin yapısı [11]

2.1.4. Patogenez

Helikobakter Piloni'nin neden olduğu kronik inflamasyon, çoğu insanda asemptomatik seyrederek veya kronik gastrite ilerlemesinin sebebi mide asidi salgılayan fizyolojiyi çeşitli derecelerde etkilemesidir. Helikobakter Piloni gastrik sekresyonun sebep olduğu doku zedelenmesine bağlı olarak peptik ülser, gastrik atrofiye, intestinal metaplaziye, kansere ve nadiren gastrik lenfomaya ilerleyebilir [19].

Gram negatif bakterinin hücre zarfı iç zar (sitoplazmik zar) ve dış zar olmak üzere lipit çift tabakasından oluşur. Dış zar kütlelerinin %50'den fazlası dış membran proteininden oluşur. Helikobakter Piloni genomu çok sayıda dış membran proteinini kodlar. Fırsatçı bir patojen olan Helikobakter Piloni, mide hastalıklarının gelişimi için efektör protein olarak sitotoksin ilişkili gen (CagA) ve vakuol oluşturan sitotoksin (VacA) gibi çeşitli virülans faktörlerini kullanır. Bakteri hücre zarfının yüzeyinde bulunan kan grubu antijen bağlayıcı adezin [20], sialik asit bağlayıcı adezin (SabA) ve dış inflamatuvar protein (OipA) gibi dış membran proteinleri ile mide epiteline kolonize olur [21].

Helikobakter Piloni mide epiteline yerleşmekte olup; inflamasyonu sitokin salınımını aktive ederek başlatır [22]. Bu inflamasyon sistemik ve lokal hümmoral yanıtı artırarak midede sekretuar IgA ve IgM'nin, serumda ise spesifik IgG ve IgA'nın

salgılanmasını sağlar. Bu yanıt Helikobakter Piloni eradikasyonu yerine midede hasarı artırarak doku hasarı olmasına sebep olur [23].

Helikobakter Piloni'nin salgıladığı vakuol yapıcı sitotoksin (VacA) sitotoksinlerin eritici bir proteaz olup epitel hücrelerinde vakuolizasyona sebep olur. Helikobakter Piloni enfeksiyonlarının %60'ında VacA salgıladığı gösterilmiştir. Helikobakter Piloni'nin salgıladığı başka bir sitotoksin ise mide mukozasına tutunmasının sağlayan sitotoksin ilişkili antijen (CagA)'dır. Bu sitotoksin VacA ile birlikte üretilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan CagA (+) vakalarda, duodenal ülser ve adenokarsinom görülmesinin sıklığı artmıştır. Helikobakter Piloni bağ dokuda kollajen, fibronektin ve laminine bağlanarak bunların yapısal bütünlüğünün zedelenmesine yol açar. Helikobakter Piloni'nin gastrik mukozasına bağlanmasında kan grubu antijenlerinin etkisi olduğunu Boren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [24].

2.1.5. Helikobakter Piloni enfeksiyonunda tanı

2.1.5.1. Helikobakter Piloni tanısı invaziv olmayan testler

a) Dışkıda Helikobakter Piloni antijen testi: İmmünoassay yöntemi ile dışkıda Helikobakter Piloni antijeni aranmasıdır. Tanının değerlendirilmesinde önemlidir ancak yanlış negatif çıkma olasılığı mevcuttur [25].

b) Hızlı üre nefes testi: Helikobakter Piloni'nin üreaz enzim aktivitesine sahip olmasına dayanır. Üre nefes testi Helikobakter Piloni enfeksiyonun gösterilmesinde kullanılan altın standart noninvaziv yöntemdir [26].

c) İmmünolojik testler: Helikobakter Piloni'ye karşı oluşturulan antikorların tükürük, serum ve idrarda incelenmesidir [27].

2.1.5.2. Helikobakter Piloni tanısı invaziv testler

a) Histopatolojik testler

Histopatolojik testler, endoskopi sonucu alınan biyopsi materyalinin mikroskopta incelenerek bakılması esasına dayanır [28]. Bu yöntem ile Helikobakter Piloni'nin tespiti, gastrik mukozada gastrit, atrofi, displazi, metaplazi ve kanser gibi patolojilerinin ortaya konulmasında önemli bilgiler veren tanı yöntemidir. Uyarlanmış

Sydney Klasifikasyon Sistemi'ne göre; mide antrum, korpus ve incisura angularis bölgesinden en az bir adet biyopsi alınması önerilmektedir [29].

Helikobakter Piloni tanısı için kullanılan boyama yöntemleri tanıya yardımcı olmaktadır. Genellikle alınan biyopsi numuneleri Hematoksilen Eozin ile boyanır. Numunelerin patolojik araştırmasında İmmün Peroksidaz ile İmmün Floresan Antikor Testi gibi boyama testleri tanıyı desteklemek için kullanılır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda histopatolojik inceleme yönteminin spesifitesi %99-100, sensitivitesi ise %80-95 oranında saptanmıştır. Helikobakter Piloni tanısında kullanılan immuno histokimyasal boyama yöntemleri altın standart yöntem olarak kabul edilir. Tanı için kullanılan bu yöntemler endoskopik işlem öncesi proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokerleri ve bazı antibiyotikler yanlış negatif sonuç vermesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı immuno histokimyasal boyama, histopatolojik inceleme yüksek maliyetli ve zaman alıcı bir yöntem olup tanı için tecrübeli patolog gerekmektedir [20].

Tablo-1'de Uyarlanmış Sidney Sınıflamasında akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon, intestinal metaplazi, gastrik atrofi ve helikobakter pilori parametrelerine bakılmaktadır. Bu parametreler kendi içinde derecelendirilerek gastroskopi ile alınan materyal değerlendirilir. Akut enfeksiyonda nötrofil sayısına göre derecelendirilmesi yapılır fakat kronik enfeksiyonda ise hücre sayısına göre özellikle lenfosit ve plazma hücresine göre ayrımı yapılır. İntestinal metaplazi sınıflaması mukoza tutulum oranlarına göre derecelendirilmesi yapılır. Mukoza tutulumunun 1/3 ten az olması hafif, mukozanın 1/3 ile 2/3 arasında tutulması orta ve mukozanın 2/3 ten fazla olması şiddetli olmak üzere üç grupta tasnif edilmiştir. Helikobakter pilori sınıflaması da bakteri sayısına göre yapılmaktadır. Hafif olması 1-3 bakteri içermekte olup orta derecede bakteri tabakası mevcuttur ve son olarak şiddetli olması durumunda bakteri kitlesi mevcuttur. Gastrik atrofi derecelendirmesi mukoza tutulumuna göre yapılmaktadır. Gastrik atrofi sınıflaması da mukoza tutulum oranına göre yapılmaktadır. Hafif olması 1/3-2/3 arasında mukozanın tutulumu var iken, orta ve şiddetli tutulumda 2/3 ten fazla mikatarda mukozada atrofi bulunmaktadır [30].

Akut Enfeksiyon	Derecesi	İntestinal Metaplazi	Derecesi	Helikobakter Piloni	Derecesi
Yok	0	Hafif<1/3 mukoza	<%30	Yok	0
Hafif<5PMNL	1	Orta1/3-2/3mukoza	%30- %60	Hafif (1-3 bakteri)	1
Orta5-10 PMNL	2	Şiddetli>2/3	>%60	Orta (bakteri tabakası)	2
Şiddetli>10PMNL	3			Şiddetli (bakteri kitlesi)	3
Kronik Enfeksiyon	Derecesi	Gastrik Atrofi	Derecesi		
Yok, 2-5 hücre	0	Yok<1/3mukoza	0		
Hafif <10 hücre	1	Hafif1/3-2/3	1		
Orta 11-20 hücre	2	Orta>2/3 mukoza	2		
Şiddetli >20 hücre	3	Şiddetli yaygın	3		

Tablo 1. Uyarlanmış Sydney Sınıflaması

b) Kültür

Antibiyotik duyarlılık testinin yapılmasına ve bakterinin identifikasyonuna imkân sağlar. Eradikasyon tedavisi ile yanıt alınamayan vakalarda, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir [31]. Helikobakter Piloni'nin kültür ile izolasyonunun sensitivitesi %55-56 ve spesifitesi %100'dür [32].

c) Hızlı üreaz test

Helikobakter Piloni'nin üreaz aktivitesinin tespit edilmesinde endoskopik biyopsi ile yapılan invaziv bir testtir. Gastroskopik biyopsi ile elde edilen numunelerin Helikobakter Piloni'nin üreyi parçalaması ile amonyak meydana gelir. Amonyak Ph derecesini arttırarak ortam rengini fenol kırmızına dönüştürür. Helikobakter Piloni'nin

üreaz aktivitesi ile meydana gelen Ph değişimi tanıyı kesinleştirmiş olur. Testin anlamlı olarak kabul edilmesi için örnekte en az 10^4 bakteri olması gerekir [33].

d) Moleküler tanı yöntemleri

Mide biyopsi örneklerinde Helikobakter Piloni'nin özgün olarak taranmasında bakterinin 23S rRNA, glm M ve vacA gibi farklı hedef genlerine yönelik Polymerase Chain Reaction (PCR) yöntemi kullanılmaktadır. Fakat bu genetik tetkik yöntemleri rutin uygulamalarında yaygın kullanılmamaktadır [34]. Bu PCR yöntemi maliyetinin yüksek olması, uygulamadaki teknik problemler, inhibitör olmasından dolayı yanlış pozitiflik olması en sık saptanan dezavantajlarıdır [35]. Tükürük, dışkı, gastrik sıvı ve safra gibi içinde bakterinin az sayıda olması bulunan örneklerde mikroorganizma DNA'sının saptanarak noninvasiv olarak Helikobakter Piloni tanısı konulmasına PCR'in üstünlüğü olarak imkân sağlar [36].

2.1.6. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilgili hastalıklar

a) Akut gastrit

Helikobakter Piloni akut enfeksiyonu, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ateş gibi nonspesifik bulgular görüldüğü için tanı konulması klinik olarak zordur [37]. Histopatolojik olarak inflamasyona sebep olur. İnflamasyon ilerledikçe nötrofilik gastrit hızla gelişir. Bakteri mukus katmanından epitele yerleşerek meydana getirdiği inflamasyon serbest radikal artmasına neden olur [38]. Bu serbest oksijen radikalleri, nötrofillerin endotelial hücrelere yapışmasına ve infiltrasyon artışına neden olmaktadır. Buna ek olarak gastrik epitelinde bulunan nötrofillerdeki CD11/CD18'in yüzey ekspresyonunun artmasına sebep olur. Oluşan nötrofil artışı, gastrik mukozasında lipid peroksidasyonu ve hiperemik mukoza hasar oluşumuna sebep olmaktadır [39].

b) Kronik gastrit

Kronik atrofik gastrit, birçok hastada mide kanserine dönüştüğü için büyük önem taşıyan genellikle asemptomatik bir durumdur. Mide mukozasının atrofisi olarak tanımlanır. İki tip atrofik gastrit vardır. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda gastrik gövde baskın tip; gastrik gövde ve fundus ile sınırlı otoimmün tip olmak üzere

iki tiptir. Otoimmün tip oldukça nadirdir ve tüm etnik kökenlerden insanları etkiler. Küresel olarak, Helikobakter Piloni enfeksiyon çok yaygındır ve daha sonra mide kanseri geliştiren çok sayıda hasta nedeniyle sınıf I kanserojen olarak kabul edilir. Otoimmün tipin patogenezi, aklorhidriye yol açan antikor aracılı parietal hücre kaybını ve pernisiyöz anemiye neden olan antikor aracılı intrinsik faktör kaybını içerir. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun teşhisi, 4 organizmaların endoskopi ve kültürüne dayanır. Atrofik gastrit ve Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalar organizmayı yok etmek için antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Otoimmün tipi olan hastaların anemi açısından değerlendirilmesi, varsa B₁₂ vitamini ile tedavi edilmesi gerekir [40].

c) Peptik ülser

Peptik ülser veya peptik ulcus olarak da bilinen bu hastalık, midedeki asit ve pepsin salgılarıyla mukoza bariyeri arasındaki ilişkinin bozulmasından ortaya çıkmaktadır. Dünyada yıllık yaklaşık 4 milyon kişi peptik ülser tanısı almaktadır [41]. Peptik ülser sıklığı %1.5-3 arasında görülmekle beraber bu hastaların %10-20'sinde komplikasyonlar ile sonuçlanmaktadır [42]. Peptik ülserlerin tahmini %2-14'ü perforasyonla sonuçlanmaktadır [43]. Peptik ülser perforasyonu, %1.3-20 oranında mortaliteye sahiptir [44].

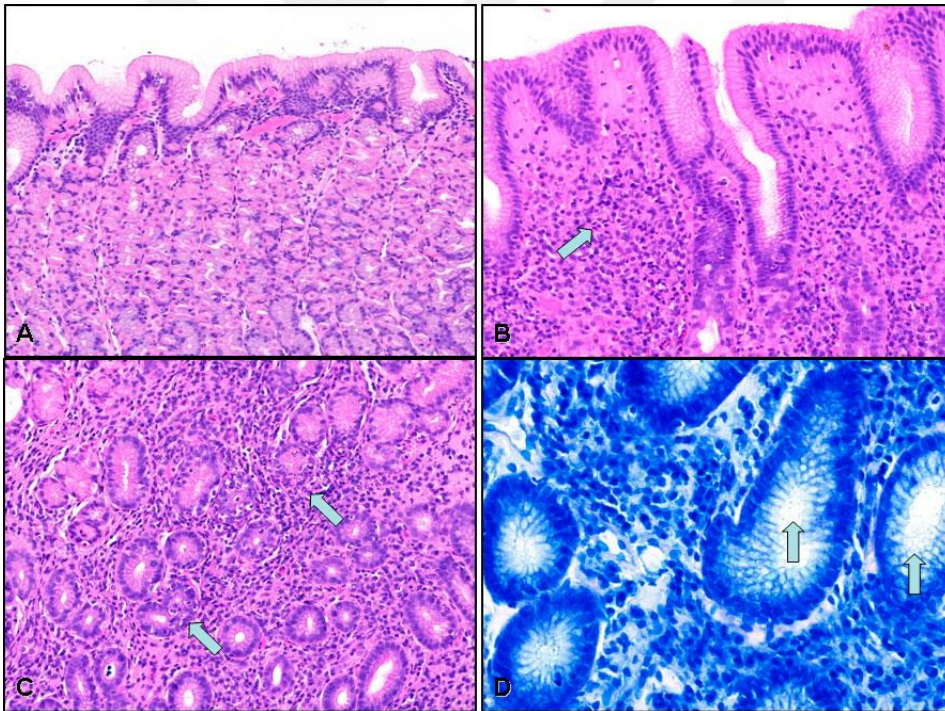
Peptik ülserin en sık sebebi Helikobakter Piloni enfeksiyonu olmakla beraber eradikasyon tedavisi verilirse peptik ülser kür şansı yüksektir. Antibiyotik kullanımı ve eradikasyon tedavisinin yaygınlaşması ile beraber peptik ülsere bağlı komplikasyonlar son zamanlarda hali sayılır bir düzeyde sayıları azalmıştır [45]. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda mide ülserine %70-85 ve duodenal ülser ise %95 sebep olur [46].

c) Gastroözofageal reflü hastalığı

Mide içeriğinin mideden özofagusa retrograd olarak hareket ettiği fizyolojik bir süreç gastroözofageal reflü (GÖR) olarak tanımlanmaktadır. GÖR'ün kendisi bir hastalık değildir. Semptom veya mukozal hasar oluşturmada her gün birçok kez ortaya çıkabilir. Aksine, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) genellikle pirozis ve asit regürjitasyonu gibi semptomlarla birlikte olan bir hastalık spektrumudur. GÖRH normal reflü bariyerinin mide içeriğini sık ve anormal miktarda özofagusa geri kaçışını engellemedeki başarısızlığının bir sonucudur. Çoğu hastada endoskopi sırasında

özofagusda mukozal bir hasar görülmezken geri kalan hastalarda özofajit, peptik striktür veya barrett özofagus görülür. GÖRH; göğüs ağrısı, pulmoner, kulak, burun veya boğaz ile ilgili özofagus dışı semptomlarla da kendini gösterebilir [47].

2006 yılında Montreal konsensüs toplantısı GÖRH reflü sonucunda oluşan semptom ve/veya komplikasyonlar olarak tanımlayarak, özofageal ve ekstraözofageal sendromlar olarak sınıflayarak ikiye ayırmıştır. Özofageal sendromlar da ikiye ayrılır. Endoskopik olarak özofagus mukozasında hasar var ise özofageal hasarlı sendromlar, özofagus mukozası normal ve sadece semptom var ise semptomatik sendromlar olarak adlandırılır. Özofageal sendromlar içinde; reflü özofajit, reflü striktür, barret özofagus ve özofageal adenokarsinomlar yer alır. Semptomatik sendromlar ise tipik reflü sendromu ve reflüye bağlı göğüs ağrısı sendromu olarak ikiye ayrılır [48].



Şekil 3. Gastrik mukozanın inflamasyon değişkenine göre farklılığı

A) Lenfositik infiltrat içermeyen normal gastrik mukoza; B) İlişkili yoğun inflamatuvar infiltrat ile gastritin gastrik mukoza bölgesi; C) Helikobakter Piloni'ye bağlı akut gastrit, bezlerin granülositler tarafından saldırınlığı; D) Helikobakter Piloni

d) Mide kanseri

Helikobakter Piloni insidansının yüksek olduğu yerlerde mide adenokarsinomun sıklığı yüksek saptanmıştır. Kronik Helikobakter Piloni enfeksiyonuna sebep olduğu inflamasyonu bağı olarak gastrik dokuda zamanla glandüler hasar ve atrofi oluşur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybolmasıyla ve inflamasyonun artması ile gastrik ülserler ortaya çıkar. Gastrik atrofi, glandüler hasar ve inflamasyona maruziyetin artması ile intestinal metaplazi ortaya çıkar ve mide kanserine yol açabilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan kişilerde mide kanser riski yaklaşık altı kat fazla saptanmıştır [49].

Helikobakter Piloni enfeksiyonu gastrik malignitelerin hem intestinal hem de diffüz tipi ile bağlantılı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Helikobakter Piloni inflamasyonun artması ile dokudaki kronik değişikliklerle atrofi ve metaplazi adenokarsinom gelişmesine neden olur [50].

Gastrik tümörler arasında en fazla gözlenen adenokarsinomdur (%90-95). Sırayla lenfoma (%4), karsinoid tümörler (%3) ve mezenkim kaynaklı maligniteler (%2) görülür [51].

e) Gastrik MALT lenfoma

Gastrik mukozaya özgü lenfoid dokudan gelişen lenfoma türüdür. Midede gelişen malignitelerin %5'inde mide mucosaassociated lymphoid tissue (MALT) lenfoma görülür. Primer gastrik lenfomaların %40'ı gastrik MALT lenfomadan oluşmaktadır [52]. Helikobakter Piloni ile MALT lenfoma ilişkisi Wotherspoon ve arkadaşları tarafından 1988 yılında ilk defa ortaya çıkarılmıştır[53].

MALToma'nın progresyonu, CagA proteinini arttıran özellikli Helikobakter Piloni türlerinden kaynaklanmakta olabilir. Bu ilişki gastrik kanserde olan mekanizmayla örtüşmektedir. Örnek olarak bir çalışmada, CagA proteinine karşı IgG antikoru, MALT lenfoma hastalarında Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan kontrol grubuna göre daha sık izlenmektedir (%95>%67). Mide MALT lenfomalarının

olmasında diğer Helikobakter türlerinden olan Helikobakter heilmannii etkisi olduğu belirtilmiştir [54].

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada MALT lenfomanın yaklaşık %90'ının Helikobakter Piloni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Helikobakter Piloni eradikasyon tedavisi ile MALT lenfomanın erken evrelerinde tümör histolojisinde düzelme meydana gelir [4].

f) Fonksiyonel dispepsi

Üç haftada fazla süregelen batında ağrı, şişkinlik, hazımsızlık gibi şikâyetler bulunmasına rağmen gastroskopik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinde patolojik bir durum olmamasıdır. Fonksiyonel dispepsi hastalığı sıklıkla karnın üst kısmındaki şikâyetlerden, daha sık gündüzleri olan; yemek sonrası gaz, geğirti, hazımsızlık, erken doyma, reflü, karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık ve ishal gibi semptomların bir veya birkaçı aynı görülebilir. Fonksiyonel dispepsi olan vakalarda Helikobakter Piloni enfeksiyonu sıklığı Helikobakter Piloni'nin sebep olduğu bilinen diğer patolojilerden daha yüksek oranında bulunmuştur [55].

g) Gastrointestinal sistem dışı Helikobakter Piloni'nin etken olduğu hastalıklar

Helikobakter Piloni, gastrointestinal sistem (GİS) haricinde farklı çok sayıda patolojiye sebep olduğu son zamanlarda ortaya çıkmıştır. Helikobakter Piloni ile bağlantılı olan hastalıklar arasında büyümede gerilik, diyabet hastalığı, sistemik skleroz, gül hastalığı, ürtiker, otoimmün tiroidit, biliyer taşlar, koroner arter hastalığı, idiyopatik trombositopeni, reyno sendromu, besin allerjisi ve anemilere sebep olabilmektedir [56].

2.1.7. Helikobakter Pilonienfeksiyon tedavisi

Helikobakter Piloni tedavisi antibiyotiklerin ve anti-sekretuarlar ilaçların kombinasyonları ile yapılır. Helikobakter Piloni araştırması dispepsi ile başvuran bütün hastalara yapılması önerilir. Helikobakter Piloni saptanan bütün hastaların tedavi edilmesi önerilir [57]. Tedavide standart bir kombinasyon bulunmamaktadır. Başlarda ikili kombinasyon tedavileri (ppi+amoksisilin veya ppi+klaritromisin) denenmiş, ancak eradikasyon oranları %85'in üzerine çıkamamış ve üçlü kombinasyon tedavileri denenmeye başlamıştır. Üçlü kombinasyon tedavisi verilmesi ile metronidazol ve klaritromisin direnci artış göstermiştir ve bu sebeple eradikasyon oranları %80'in

altında kalmıştır. Metronidazol ve klaritromisin direnci düşük olan bölgelerde 3'lü kombinasyon tedavisi önerilir. Direncin daha yüksek olduğu bölgelerde ppi+bizmut+ 2 antibiyotikten oluşan 4'lü kombinasyon tedavi başlanması önerilir. Helikobakter Piloni tedavisinde yaygın olarak kullanılan rejimler tablo 2'de gösterilmiştir [58].



Tablo 2. Helikobakter Piloni tedavi rejimleri

Tedavi Rejimi	Tedavi dozu (günlük)	Süre
Üçlü tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1gr 2x1 Klaritromisin 500 mg 2x1	14 gün
Bizmutlu dördlü tedavi	PPI 2x1 Bizmut 200 mg 4x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	14 gün
Bizmutsuz dördlü tedavi	Amoksisilin 1 gr 2x1 PPI 2x1 Metronidazol 500 mg 3x1 Tetrasiklin 500 mg 3x1	10-14 gün
Ardışık tedavi	PPI 2x1 (10 gün) Amoksisilin 1 gr 2x1(ilk 5 gün) Klaritromisin 500 mg 2x1 (5 gün) Tinidazol 500 mg 2x1 (sonraki 5 gün)	10 gün
Levofloksasinli üçlü tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Levofloksasin 1 gr 2x1	10 gün
Rifabutinli üçlü tedavi	PPI 2x1 Amoksisilin 1 gr 2x1 Rifabutin 150 mg 2x1	10 gün

2.1.7.1. Helikobakter Piloni tedavisi başarısızlığı ile ilişkili faktörler

Helikobakter Piloni tedavisi başarısızlığı, hastanın tedaviye uyumunun yetersiz olması ve Helikobakter Piloni etkenin beklenen antibiyotiklere direncinin olmasıdır. Helikobakter Piloni, birçok antibiyotiğe doğal dirençli olup bu antibiyotiklere trimetoprim, vankomisin ve sülfonamidler dâhildir [59]. Klaritromisin direncine sebep olan özellikli mutasyonun, Helikobakter Piloni eradikasyonu tam efektif olmaması ile ilişkili olduğu görülmektedir. Helikobakter Piloni eradikasyonu için makrolid, levofloksasin ve metronidazolün daha önceki tedavilerde verilmesi direnç riskini arttırdığı için tedavi başarısını azaltmaktadır. Klaritromisin direncinin, metronidazol direncine göre Helikobakter Piloni tedavisi üzerine daha çok etkilidir. Metronidazol direncinin etkisi, metronidazolün miktarı, tedavi süresi veya uygulanma aralığı artırılarak direnç etkisi azaltılabilir. Amoksisilin, tetrasiklin ve rifabutin tedavisi direnç sıklığı daha azdır [60].

2.1.7.2 Helikobakter Piloni Enfeksiyonu Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Helikobakter Piloni tedavisi için yeni adjuvan tedaviler değerlendirilmiş, fakat bu tedavileri kullanmak için ek çalışmalar gerekmektedir.

- **Statinler:** Üçlü tedavi rejimine ek olarak statin kullanımı ile hem Helikobakter Piloni eradikasyonunu artırmış olup hem de enfeksiyon sıklığını azaltmıştır. Fakat bu sonuçları netleştirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [61].

- **Probiyotikler:** Probiyotikler antibiyotik yan etkisini azaltıp tedavi uyumunu artırmakla beraber Helikobakter Piloni'yi inhibe edici bir etkisi olabilir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda 10 klinik deneme adjuvan probiyotik içeren bir meta-analiz çalışması daha yüksek kürleşme oranları ve probiyotik takviyesi alan hastalarda yan etki görülme sıklığında bir azalma olduğunu göstermiştir (sırasıyla havuzlanmış OR 2.1 ve 0.3). Bununla birlikte, bu meta-analize dâhil edilen çalışmalar, körleme eksikliği ve yetersiz ödenek gizliliği nedeniyle yüksek önyargı riski altındaydı. Ek olarak, kullanılan probiyotiklerde ve Helikobakter Piloni'yi yok etmek için antibiyotik tedavisi rejimlerinde önemli farklılıklar vardı.

- **Vonoprazan:** Potasyum ile yarışmalı olan asit engeleyici (PCAB) vonoprazan PPI ile yarışmaktadır. Retrospektif çalışmalarda amoksisilin ve klaritromisin ile kullanılması Helikobakter Piloni eradikasyonunu artırdığını bildirilen çalışmalar mevcuttur

çalışmalarda sınırlı veri mevcuttur. PCAB'lar dünyada Asya dışında başka bir bölgede olmayıp güvenlik, yan etki profili ve karşılaştırmalı etkinlikleri ile ilgili veri sınırlıdır [62].

2.1.7.3. Hamilelik ve emzirme sırasında tedavi

Peptik ülser hastalığı, midedeki salgılanan asit miktarı gebelik döneminde arttığı için şikâyetler daha çok artmaktadır. Gebelik döneminde temel tedavi asit baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır [63]. Gebelik döneminde Helikobakter Piloni enfeksiyonu olması durumunda tedavi doğum sonrasına ertelenir. Helikobakter Piloni tedavisi için bizmut, florokinolonlar ve tetrasiklin haricindeki diğer tedaviler eradikasyon hamilelikte 14 haftadan sonra verilmesi düşük risklidir. Bu ilaçlara amoksisilin, klaritromisinve büyük ihtimalle metronidazol da bu kapsamdadır. Buna ek olarak Helikobakter Piloni'nin gebelik döneminde mide bulantısı, kusma ve hiperemesis gravidaruma sebep olduğuna dair çalışmalarda tespitler mevcuttur. Bundan dolayı Helikobakter Piloni tedavisinde gebelik döneminde ilaçlar özenle seçilmelidir. Helikobakter Piloni tedavisi emzirme döneminde kullanılan bazı ilaçlar de bebek için güvenilir olmadığı belirtilmiştir [64].

2.2.Tiroid

2.2.1 Tiroid yapısı ve histolojisi

Tiroid bezi sert kıvamlı, kelebek şeklinde ve yaklaşık olarak 20 gr ağırlığında bir organdır. Tiroid bezinin ağırlığı, büyüklüğü, insan kilosuna ve alınan iyot miktarına göre farklılık seyretmektedir. İki lob şeklinde olup, üstte piramidal lob ve istmus ile bağlantıları kurulan bu organ krikoid kıkırdağın altında bulunur. Beslenmesini süperior ve inferior tiroid arterlerden sağlamaktadır. Orjin olarak eksternal karotisten süperior tiroid arter; tiroservikal daldan da inferior tiroid arter oluşur. Olguların yaklaşık %1.5-12.2'unda bulunan tiroid ima arteri ise direkt aortadan veya %1-4 oranında brakiosefalik arterden ortaya çıkmaktadır [19].

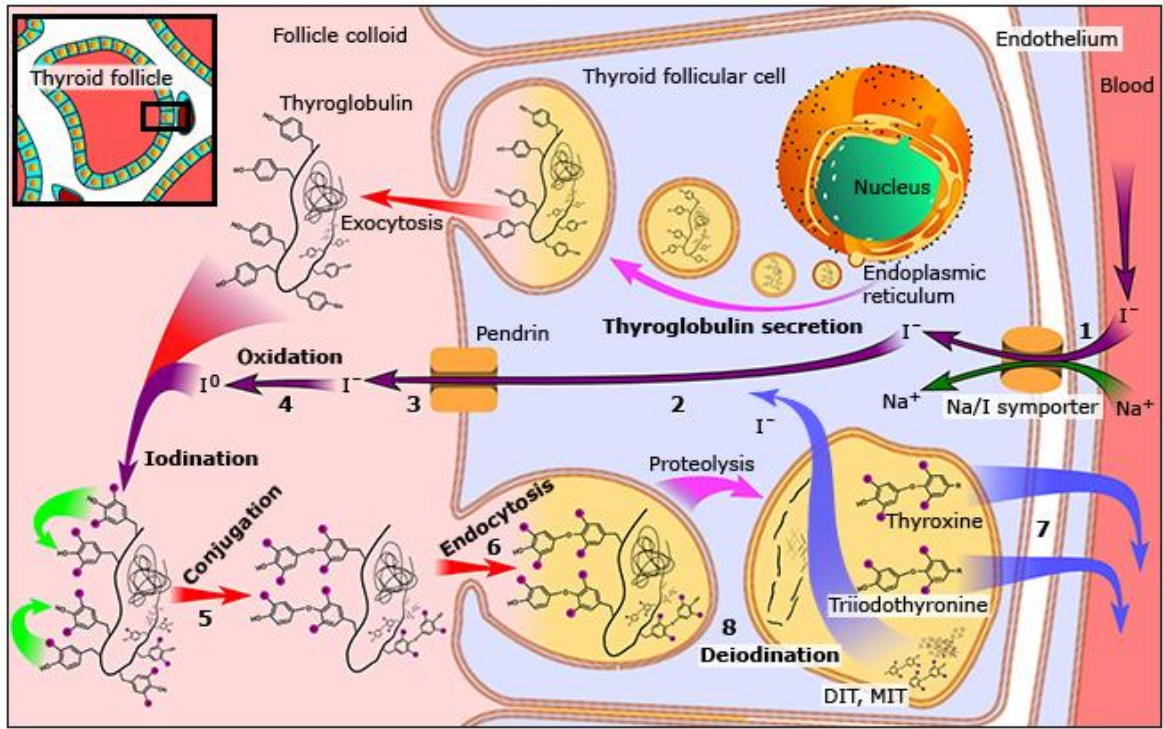
Tiroid bezi follik lerden oluşmakta olup follikül duvarı tek sıra epitel ile döşelidir. Folikül lümenindeki kolloid, tiroid follikül hücreleri tarafından salgılanan tiroglobulinin deposudur ve tiroid hormonu ihtiya ını karşılamaktadır. Tiroksin (T4) ve

triiodotironine (T3) biyosentezi tiroglobulin içerisinde gerçekleşmektedir; daha sonra hücre içerisinde hidrolize tabi olmakta ve salınmaktadır. Follikül epitel hücreleri arasında ve interstisyumda, vücudun kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonini salgılayan parafollikler C hücreleri mevcuttur [65].

2.2.2 Tiroid fizyolojisi

Tiroid hormonları büyük bir glikoprotein olan tiroglobulinden sentezlenir. Tiroglobulinin spesifik tirozin kalıntıları; tiroid hücresinin apikal sınırında monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere iyotlanır. Bu reaksiyon tiroid peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) enzimleri ile meydana gelir. TPO enzimi ayrıca, iki DIT molekülünün veya DIT ve MIT moleküllerinin birleşmesini katalize eder. İki DIT molekülünün birleşmesi T4 yapımına, DIT ve MIT moleküllerinin birleşmesi ise T3 yapımına neden olur [66].

Tiroid bezinde T4; T3 göre 20 kat daha fazla sekrete edilir. Tiroid hormonları özel taşıyıcılarla taşınarak kana verilir. Plazma taşıyıcı proteinler, dolaşan hormon havuzunu arttırır, hormonların klirensini azaltır ve belirli doku bölgelerinde hormon dağılımını ayarlarlar. Tiroksin bağılayıcı globülin başta gelen taşıyıcı protein olup, plazma konsantrasyonu düşük olmasına rağımen yüksek affinitesinden dolayı bağılı hormonların yaklaşık %80'ini T4 taşır. Albüminin tiroid hormonlarına affinitesi nispeten daha düşüktür ve T4'n %10'unu ve T3'n %30 kadarını bağılar. Tiroksin bağılayıcı prealbumin (TBPA-transtiretin) T4'n %10'unu taşırken, T3'n çok azının taşınmasında rol alır [67].



Şekil 4. Tiroid hormon biyosentezi [59]

2.1.3. Tiroid hormonlarının fizyolojik genel etkileri

- **Kalorijenik Etki:** Tiroid hormonları Na-K ATPaz enzimi üzerinden oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmaktadırlar.
- **Kardiyovasküler Etkiler:** Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidi'de kardiyak debi ve kalp hızı artmakta, hipotiroidi de ise azalmaktadır.
- **Sempatik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler:** Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmakta ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirmektedirler [68].
- **Akciğer Üzerine Etkisi:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlamaktalar, ağır hipotiroidide mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilmektedir.
- **Gastrointestinal Etkiler:** Gastrointestinal sistemin motilitesini arttırmaktadırlar.
- **Hematolojik Etkiler:** Tiroid hormon seviyesinin artması sonucu artan oksijen ihtiyacını karşılamak için 2-3 difosfogliserat miktarı da artmakta ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaşmaktadır.

- **Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri:** Kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertroidide osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilmektedir

- **Nöromusküler etkiler:** Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırsa da, hipertroidide protein turn-over'ı artar ve kas dokusunda kayıp olmaktadır. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemdeki eksikliği mental retardasyona yol açar. Erişkindeki eksikliği hareketlerde yavaşlama, fazlalığı ise hiperaktiviteye sebep olmaktadır.

- **Lipit ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri:** Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glikoz emilimini arttırmaktadırlar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artmakta, lipolizde de artış olmaktadır [69].

2.1.4.Tiroid fonksiyon testleri

Toplumda tiroid fonksiyon bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılacak tiroid stimulan hormon (TSH) ölçüm Normal bir TSH değeri negatif prediktif değer olarak ek hastalık olmadıkça %99 civarındadır. Sekonder hipotiroidi gibi daha az rastlanan durumları atlamamak için taramaya sT4 ilave edilebilir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünoimetrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir. Günümüzde TSH ölçümleri 3. jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır [23]. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0,01 mU/L'den daha azdır [23]. TSH sirkadyen bir ritimde sekrete edilmektedir. Sabah erken saatlerde TSH en yüksek değerde ölçülürken, gece TSH düzeyleri düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir [70].

2.1.5.Otoimmün tiroid antikorları

2.1.5.1.Tiroglobulin antikorları

Tiroglobulin, tiroid hormon sentez ve depolanmasının yapıldığı protein türüdür. Geniş, iyodine ve glikoprotein yapısında olan tiroglobulin, 115 tirozin kalıntısı ve 2 alt

üniteden oluşur. Tiroglobulin, tiroisit endoplazmik retikulumunda sentez edilir. Tiroglobulin, TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 transkripsiyon faktörleri ile TPO ve TSH-R sentezini kontrol eder. Tiroglobulin genini ise TTF-1, TTF-2 ve Pax-8 isimli transkripsiyon faktörleri kontrol etmektedir. TSH bu genlerin ekspresyonunu artırırken, tiroglobulin inhibe eder

Otoimmün tiroid hastalıklarında ilk tespit edilen tiroglobulin antikoru (Anti-TG) Ig G sınıfı antikordur. Tiroglobulinin en az 40 epitopu olmasına rağmen Anti TG bir ya da iki bölgeye bağlanmaktadır. Hashimoto tiroiditli hastaların %80-90'ında, Graves hastalarının da %50-70'inde pozitiflik saptanır. Anti TG, ayrıca differansiye tiroid kanserlerinin takibinde de kullanılmaktadır [71].

2.1.5.2. Tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO)

Tiroid peroksidaz, 103 Kda moleküler ağırlığı olup mikrozomal antijen olarak da adlandırılır. Apikal membranda bulunur ve miyeloperoksidaz ile yapısal benzerlik gösterir. İyodun oksidasyonunu ve tirozin uçlarına bağlanmasını sağlar. Üç boyutlu yapısı belirlenmiş olan tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO)'nun birçok B hücre epitopu bulunmaktadır. T hücrelerince tanınan lineer epitopları da bilinmektedir. TPO 'nun iki izoformu saptanmış olup TPO-1 ve TPO-2 olarak isimlendirilmiştir. TPO-1 proteini 933 aminoasitli olup tiroid dokusunda bulunurken, TPO-2 daha küçük yapıda olup tiroid bezinde çok az bulunur. TPO sentezi TSH etkisiyle artar.

Kadınlarda tiroid otoantikor pozitifliği daha sık görülmekte ve yaşla arttıkça pozitiflik oranı artmaktadır. Anti TPO tiroid fonksiyon bozukluğu ile beraber ilişkisi olduğu ve her iki durumda da otoimmün hastalıklarda pozitifliği görülür. Tiroid peroksidaz otoantikorları Graves hastalığında % 85, Hashimoto hastalığında da %95 oranında pozitif olarak görülür. TPO antikorları; postpartum tiroiditi öngörmede, IL-2 tedavisi, amiodoron tedavisi alanlarda, in-vitro fertilizasyonun başarısız olduğu durumlarda, ürtiker ve göz kuruluğu olanlarda da kontrol edilmelidir [72].

2.1.5.3. TSH reseptör antikorları

TSH reseptör antikorları (TSHRab) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunoglobulinlerden oluşur. TSH reseptör antikorlarının bir kısmı uyarıcı iken bir kısmıda bloke edici özelliktedir. Uyarıcı özellikte antikorlar c-AMP üretimin artırırken, bloke edici antikorlar inhibisyonununa neden olmaktadır. TSH' nin reseptörüne

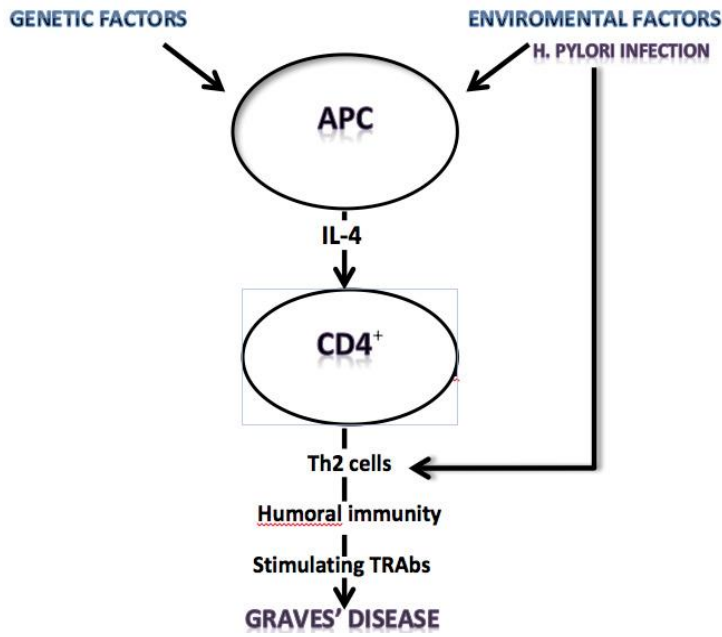
bağlanmasını inhibe eden antikorlar ilk olarak tiroid hücre membranı kullanılarak ölçülüyordu ve çok spesifik değildi. İkinci jenerasyon kemiluminesan 16 ve radyoizotop işaretli olanlar daha spesifiktir. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemlerinde insan monoklonal TSH reseptörü stimulan antikor kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivitesi %95-97, spesifitesi %100'e çıkmıştır. Bioassay'lerde antikorların biyolojik aktivitesi ölçülmektedir. Ayrıca sodium-iyot simporter (NIS) antikorları, otoimmün tiroid hastalıklarında saptanabilir ancak tanı ve tedavideki yeri net değildir. Romatoid artrit ve Sistemik lupus eritematöz hastalarında tiroid otoantikorların sıklığı %24 olup, tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalarda anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği daha yüksektir [73].

2.1.5.4.Otoimmün kronik tiroidit

Hipotiroidizmin en sık sebebi olan kronik otoimmün tiroidit tiroid bezini destrüktif bir şekilde inflamasyona uğraması ile oluşur. 1912 yılında Akira Hashimoto tarafından tanımlandığından dolayı Hashimoto tiroiditi olarak da bilinir. Patogenezinde genetik, çevresel koşullar ve otoimmünite gibi çeşitli faktörlerin rolü mevcuttur. Kadınlardan erkeklere göre daha sık görülmekte olup insidansı 1.000'de 0.3-1.5 olarak çalışmalarda tespit edilmiştir. Hastalar kilo alma, soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, sekte kabalaşma gibi şikâyetlerle hekime başvururlar. Tiroid muayenesinde sert ve düzensiz guatr olması, laboratuvar testlerinde subklinik veya aşikâr hipotiroidi saptanması kronik otoimmün hipotiroiditi düşündürür. Anti TPO veya Anti TG otoantikorlarından biri %90 ihtimalle yüksek ölçülür. Bazen her ikisi de yüksek konsantrasyonda olabilir. Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Addison hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, hipogonadizm, hipoparatiroidi, pernisiyöz anemi ile birlikte tip 2 otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak izlenebilir. Tiroid ultrasonografi değerlendirmesinde; parankim heterojenitesi ve ekojenitesinde azalma, sınırları belirsiz psödonodüller, tiroid bezinde büyüme ve düşük ekojenite karakteristiktir. Patolojik özellik lenfositik infiltrasyondur. Subklinik hipotiroidi hastalarında gebelik, kardiyovasküler hastalık ve klinik oluşturan durumlarda idame levotiroksin sodyum ile tedavi gerekir fakat ötiroid olarak değerlendirilen hastalarda tedavi gerekmez [74].

2.1.6 Graves ile Helikobakter Piloni arasındaki ilişkisi

Şekil-5'te gösterildiği gibi genetik faktörler, çevresel faktörler, Helikobakter Piloni enfeksiyonu; Antijen sunucu hücrelerin etkisi ile IL-4 aktivitesi artmaktadır. IL-4 aktivite artışı ile CD 4 hücreleri aktive olur. CD 4 hücreleri, humoral bağışıklık sistem aktivasyonu yaparak TRAbs artışını sebep olarak Graves hastalığı gelişir [75].



Şekil 5. Graves hastalığında Helikobakter Piloni'nin Patogenezi [75]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmada Kasım 2021-Kasım 2022 süresi içinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezinde dahiliye polikliniğinde muayene olan hastaların biyokimyasal parametreleri, tiroid ultrasonları ve gastroskopi yapılmış olan 242 vakanın parametreleri retrospektif yöntemle araştırıldı. Çalışmamızda her iki grubun yaş, cinsiyet, tiroid fonksiyon testleri, anti-TG, anti-TPO, tiroid ultrason bulguları, vitamin B₁₂, vitamin D, sedimentasyon hızı, lökosit sayısı, platelet sayısı ve CRP gibi inflamatuvar markerlar sonuçları analiz edildi.

Rutin özofagogastroduodenoskopi işlemi Olympus GIF Q40 endoskop ile gerçekleştirildi. Tüm hastalara endoskopi yapılarak histopatoloji ile helikobakteri pilori varlığı araştırıldı. Histopatolojik inceleme için antrum ve korpustan ikişer adet biyopsi alındı. Alınan doku örneklerinden elde edilen kesitler hemotoksileneosin ve giemsa ile boyandı. Normal doku lamında bakteri yoğunluğuna göre +1, +2 ve +3 diye skorelama yapıldı.

Son iki hafta içerisinde antibiyotik veya PPI kullanan, gastroözofageal reflü, üst gastrointestinal kanal cerrahisi geçiren, kanser tanısı almış olan, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, akut ve kronik hepatiti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların kan sayımı ölçümleri hastanemizin biyokimya, hormon ve hematoloji laboratuvarlarında yapıldı. Kan örneklerinin antikoagülasyonu için sodyum sitrat kullanıldı. Örnekler oda sıcaklığında bekletilip etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)'e bağlı trombosit büyümesini önlemek için yarım saat içinde otomatik kan sayımı cihazı (Beckman-Coulter, LH 780, USA) kullanılarak çalışıldı. Biyokimyasal analiz için jelli tüplere alınan kan Abbott/Architect C 16000 analizöründe kolorimetrik test yöntemi ile çalışıldı.

Bu çalışma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin alındı.

3.2.İstatistik Analiz Raporu

Gastroskopi yapılmış hastalarda Helikobakteri Piloni enfeksiyonun otoimmün tiroit antikorları üzerine etkisi incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın örnek

genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma (SS), sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. “Kategorik gruplara” göre “sürekli ölçümlerin” karşılaştırılmasında “Bağımsız T-testi” ve “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” yapılmıştır. Kategorik değişkenler ile Gruparasındaki ilişkileri belirlemede ise “Ki-kare testi” hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) %5 olarak alınmış ve analiz için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmamıza toplam 242 hasta dahil edildi. Helikobakter Piloni pozitifliği 242 hastanın %57.1 (n=138) olarak tespit edilirken %42.9 (n=104) ise Helikobakter Piloni negatif idi.

Helikobakter Piloni pozitif olan 138 hastanın %42'si erkek (n=58) ve %58'i kadındı (n=80). Helikobakter Piloni negatif olan 104 hastanın %38'si erkek (n=40) ve %62'i kadındı (n=64). Helikobakter Piloni pozitif ve Helikobakter Piloni negatif gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.57$) (**Tablo 3 ve 4**).

Helikobakter Piloni pozitif olan 138 hastanın yaş ortalaması 45.3 ± 15.4 yıl olarak tespit edildi. Helikobakter Piloni negatif olan 104 hastanın yaş ortalaması 48.2 ± 14.8 yıl idi. Helikobakter Piloni pozitif ve Helikobakter Piloni negatif gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.14$) (**Tablo 4**).

Çalışmamıza dahil edilen 242 hastanın ancak 37 hastasında yapılmış tiroid ultrasonunda tiroidit varlığı Helikobakter Piloni hastalarında pozitiflik oranı %92.3 olarak görüldü ve bu durum anlamlı görüldü (p değeri 0.005).

Çalışmamıza dahil edilen Helikobakter Piloni pozitif hastalarda Anti-TG oranı %57.8 iken; anti-TPO oranı %55.2 olarak saptandı. Helikobakter Piloni negatif hastalarda anti-TG oranı %57.8 iken; anti-TPO oranı %55.2 olarak saptandı. Helikobakter Piloni pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (hepsi; $p>0.05$).

Çalışmamızda gruplar arasında TSH ve T4 değerlerine göre kıyaslandığında her iki grupta anlamlı değişiklik görülmedi ($p=0.26$ ve $p=0.531$) (**Tablo 4**).

Tablo 3. Helikobakter Piloni'nin oranı ve cinsiyete göre dağılımı

	Sıklık	Yüzde			Sıklık	Yüzde
Erkek	98	40.5	Helikobakter Piloni	Yok	104	42.9
Kadın	144	59.5		Var	138	57.1
Toplam	242	100.0		Toplam	242	100.0

Tablo 4. Helikobakter Piloni hastaların demografik ve hormon değerleri

Parametreler	Helikobakter Piloni pozitif (n=138)	Helikobakter Piloni negatif (n=104)	P değeri
Cinsiyet (E/K)	58/80	40/64	0.57
Yaş (Yıl)	45.3±15.4	48.2±14.8	0.14
Anti-TG (IU/ml)	48.5±182.15	31.2± 142.03	0.42
Anti-TPO (IU/ml)	53.2±202.5	65.4±222.9	0.65
TSH (uIU/mL)	1.38±0.9	1.65±2.67	0.26
T4 (ng/dl)	0.9±0.14	1.0±0.13	0.531

Tablo 5. Helikobakter Piloni hastalarının vitamin B₁₂ ve D'ye göre karşılaştırılması

Parametreler	Helikobakter Piloni pozitif (n=138)	Helikobakter Piloni negatif (n=104)	P değeri
Vitamin B12 (pg/mL)	1.38±0.9	1.65±2.67	0.26
Vitamin D (ng/mL)	0.9±0.14	1.0±0.13	0.531

Çalışmamızın her iki grubunda vitamin B₁₂ değerlerine göre kıyaslandığında her iki grupta istatistik açısından anlamlı değişiklik görülmedi (p=0.811) (**Tablo 5**).

Çalışmamızda gruplar arasında vitamin D düzeylerine göre karşılaştırıldığında her iki grupta anlamlı değişiklik saptandı (p=0.049) (**Tablo 5**).

Tablo 6.Helikobakter Piloni hastalarının akut faz parametre değeri

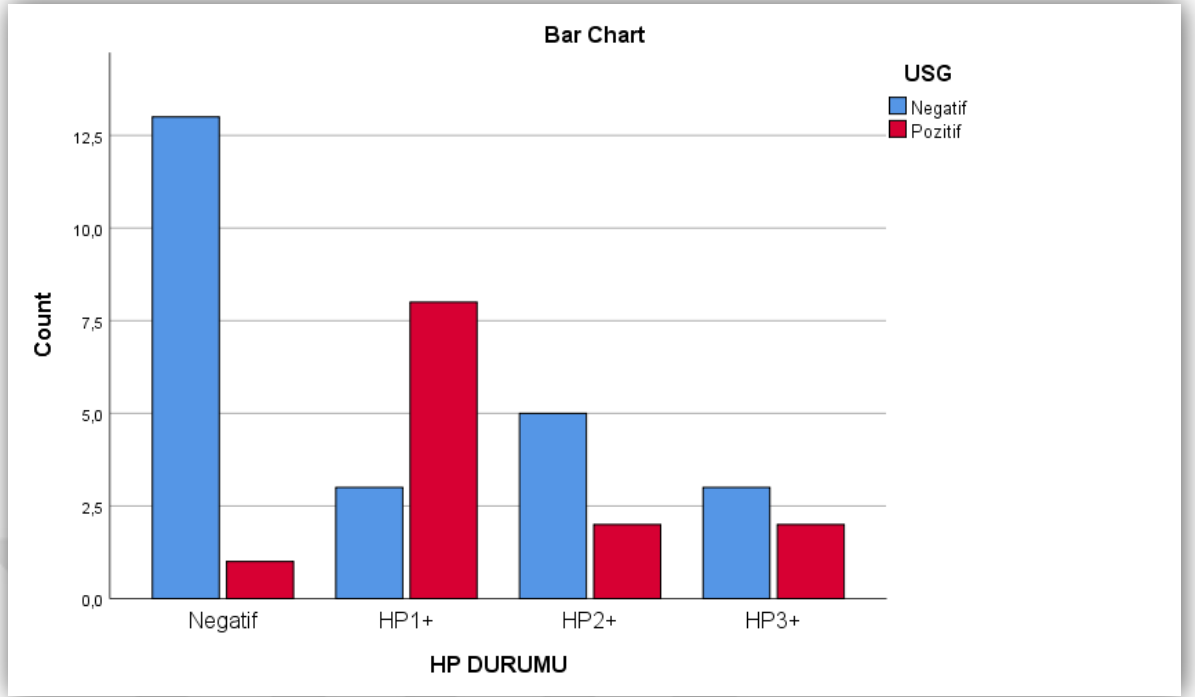
Parametreler	Helikobakter Piloni pozitif (n=138)	Helikobakter Piloni negatif (n=104)	P değeri
Lökosit Sayısı (10 ³ /UL)	7.13±2.01	7.57±1.85	0.08
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	17,09±19.26	16,03±18.15	0.682
CRP (mg/L)	21,25±12.53	18,80±8.99	0.081
Platelet sayısı (10 ³ /UL)	278,87±81.00	292,17±73.42	0.184

Çalışmamızın her iki grubunda lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, CRP ve platelet sayısına göre karşılaştırıldığında iki grupta istatistik açısından anlamlı değişiklik görülmedi (p>0.05) (**Tablo 6**).

Tablo 7. Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ANA ve tiroidit ultrasonu bulguları ile karşılaştırılması

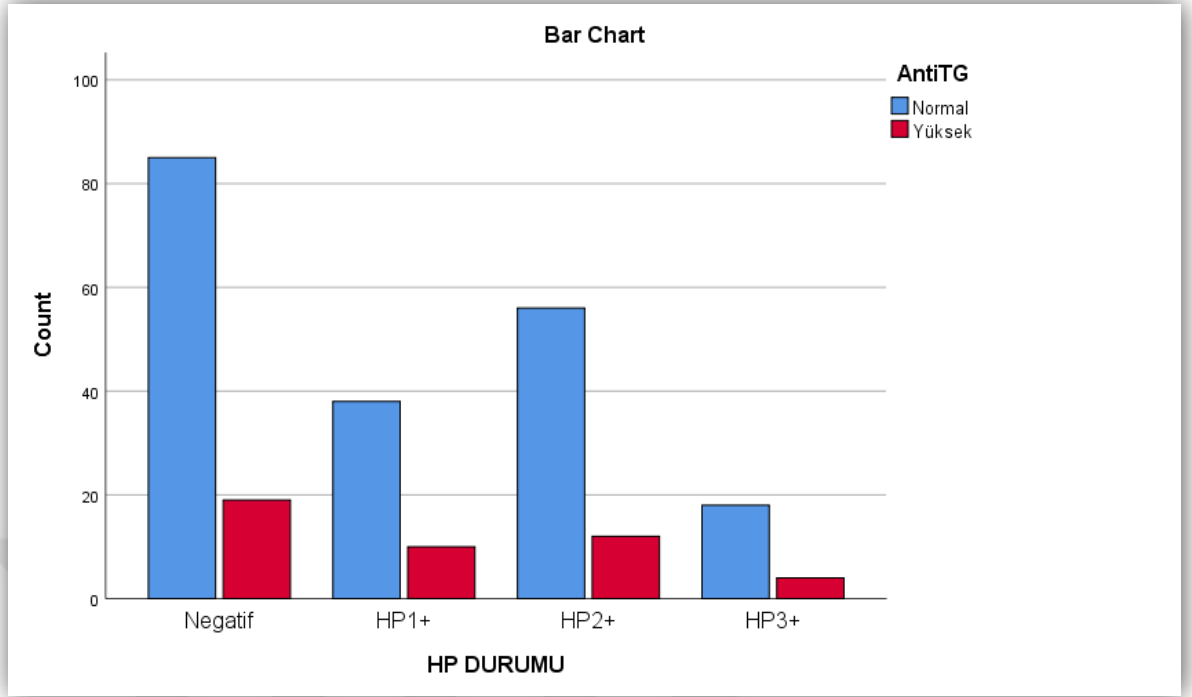
		Helikobakter Piloni negatif	Helikobakter Piloni pozitif +1	Helikobakter Piloni pozitif +2	Helikobakter Piloni pozitif +3	*p.
ANA	Negatif	38.9%	22.2%	33.3%	5.6%	.803
	Pozitif	26.9%	26.9%	38.5%	7.7%	
USG	Negatif	54.2%	12.5%	20.8%	12.5%	.008
	Pozitif	7.7%	61.5%	15.4%	15.4%	

Çalışmamıza dahil edilen 242 hastanın ancak 62 hastasında ANA çalışılmıştı. 62 hastanın 26'sının ANA değeri pozitif idi. Çalışmamızda Helikobakter Piloni hastalarında ANA pozitiflik oranı %73 olarak saptandı (p=0.803). Ancak tiroid ultrasonunda tiroidit varlığı Helikobakter Piloni pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre anlamlı fark saptandı (p=0.008) (**Tablo 7**).



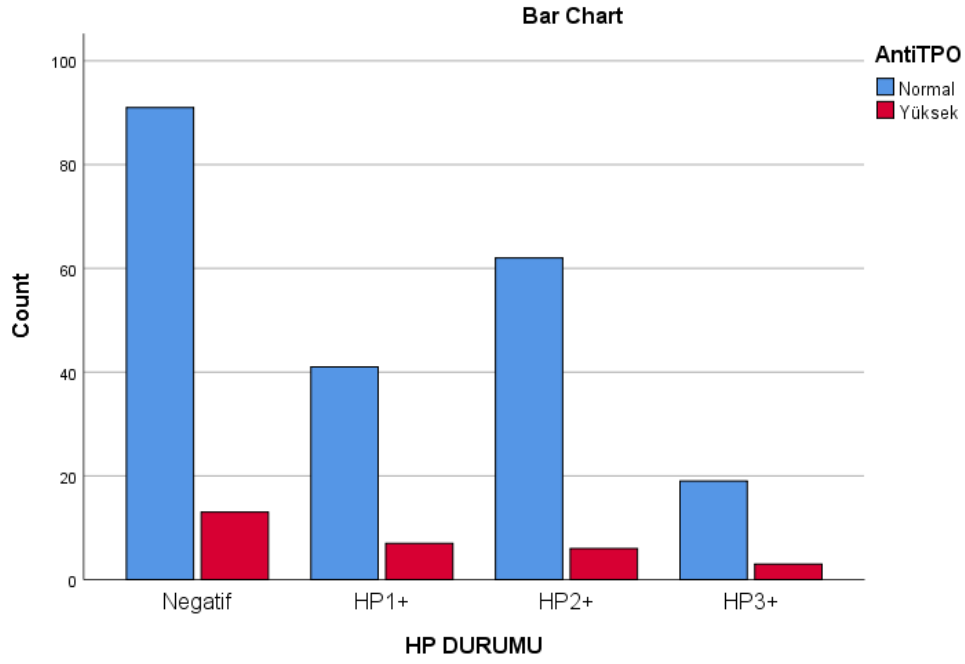
Grafik 1. Helikobakter Piloni düzeyinin tiroid ultrasonu ile olan ilişkisi

Grafikte gösterildiği gibi tiroid ultrasonunda tiroidit varlığı negatif hastalarda pozitif hastalara göre daha azdır. Helikobakter Piloni pozitif hastalara yapılan ultrasonda tiroidit bulguları Helikobakter Piloni enfeksiyon derecesi arttıkça tiroidit pozitiflik oranı azalmaktadır.



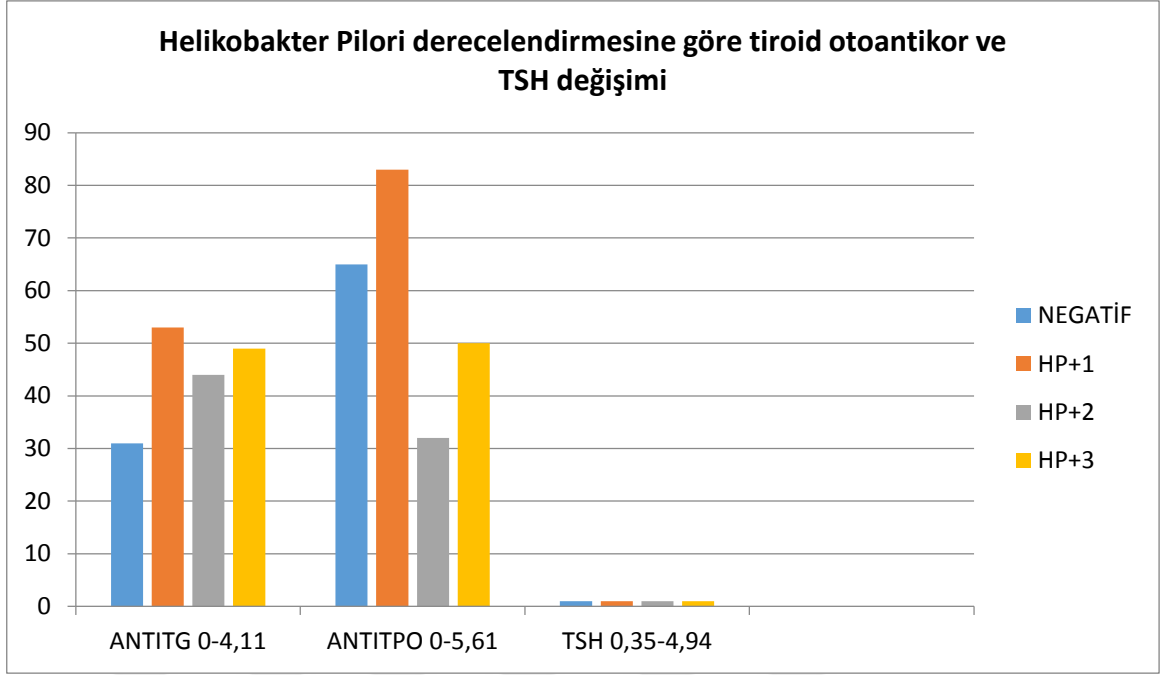
Grafik 2. Helikobakter Piloni düzeyinin Anti-TG antikoruna ile olan ilişkisi

Grafik 2’de gösterildiği gibi Anti-TG düzeyi negatiflikten pozitifliğe gittikçe anlamlı bir artma veya azalma gözükmemektedir. Helikobakter Piloni’nin pozitif derecesinin değişimi de Anti-TG ile oransal olarak bir ilişki görülmemiştir.



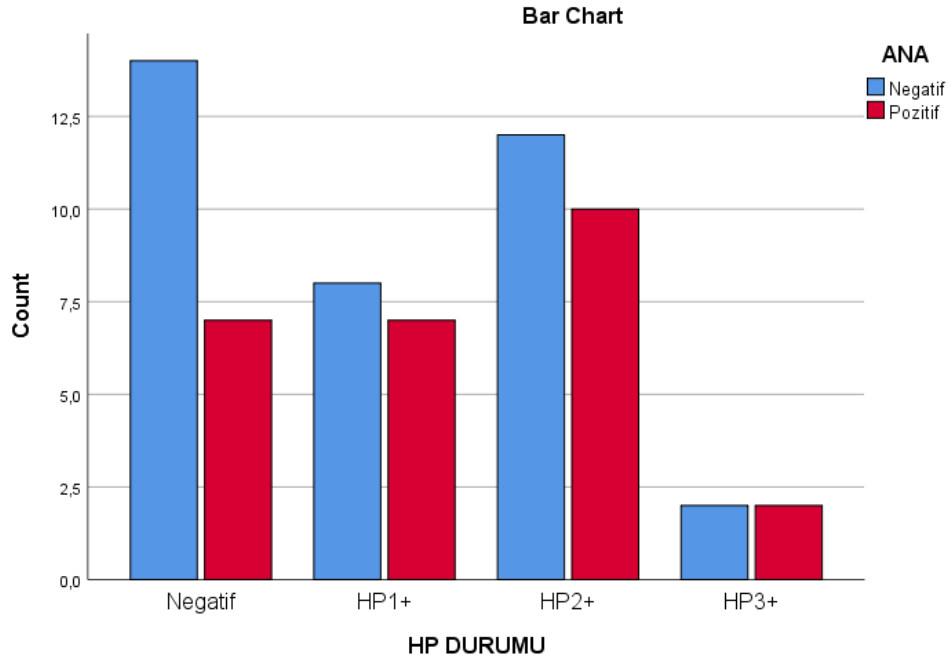
Grafik 3. Helikobakter Piloni düzeyinin Anti-TPO antikoruna ile olan ilişkisi

Grafik 3'te gösterildiği gibi Anti-TPO düzeyi negatiflikten pozitifliğe gittikçe anlamlı bir artma veya azalma gözükmemektedir. Helikobakter Piloni'nin pozitif derecesinin değişimi de Anti-TPO ile oransal olarak bir ilişki görülmemiştir.



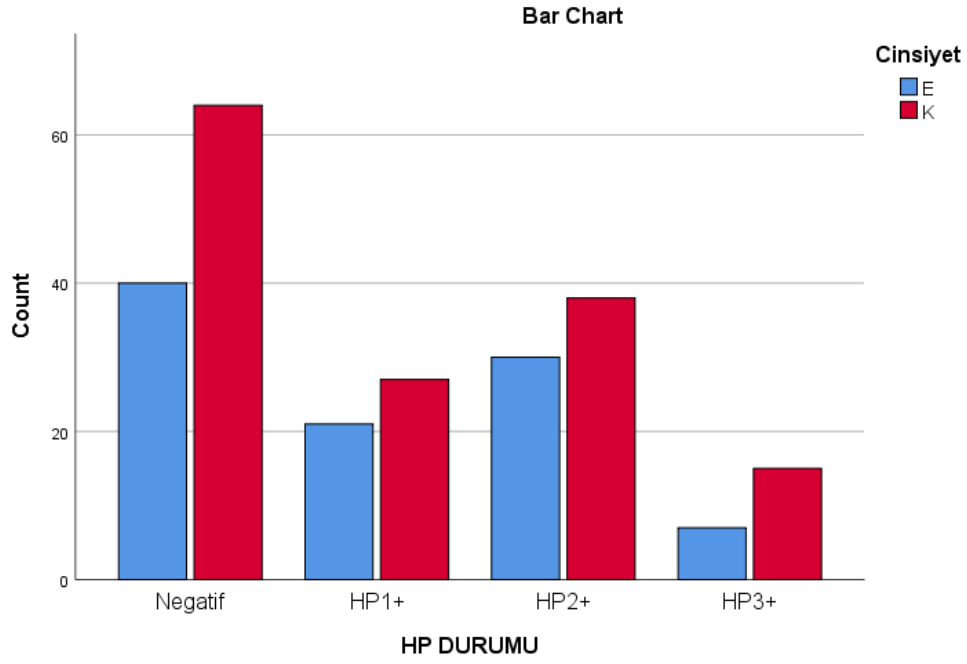
Grafik 4. Tiroid otoantikor ve TSH düzeyinin Helikobakter Piloni enfeksiyon derecesine göre değışimi

Grafik 4’te gösterildiği gibi Helikobakter Piloni enfeksiyon durumu negatiflikten pozitifliğe gittikçe Anti-TG, Anti-TPO ve TSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.



Grafik 5. Helikobakter Piloni derecesinin ANA'ya göre değişimi

Grafik 5'te gösterildiği gibi Helikobakter Piloni enfeksiyonunun negatiflik durumu ve pozitiflik şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir.



Grafik 6. Helikobakter Piloni'nin şiddetinin cinsiyete göre değişimi

Grafik 6'da gösterildiği gibi cinsiyete göre Helikobakter Piloni enfeksiyonu şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Fakat Helikobakter Piloni enfeksiyon negatifliği durumunda kadınların sayısal olarak daha fazla olduğu grafikte görülse de istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Helikobakter Piloni enfeksiyonu neredeyse dünyada insanların yaklaşık %50'sini çeşitli klinikler oluşturarak etkiler. Bu yüzden tanısını koymak ve uygun tedaviyi başlamak çok önemlidir. Bu çalışmada daha önce gastroskopi yapılmış hastalarda Helikobakter Piloni enfeksiyonunun otoimmün tiroit antikorları üzerine etkisi araştırıldı. Aynı zamanda bu çalışmada Helikobakter Piloni'nin pozitiflik derecesine göre tiroit otoantikorlarındaki değişiklik de araştırıldı. Ayrıca Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda hem otoimmün tiroitit açısından taranmasının gerekip gerekmediği hem de tiroitit durumunda tedavinin gözden geçirilmesi gerektiği araştırıldı.

Helikobakter Piloni enfeksiyonu ülser, ülserle ilgili olmayan dispepsi, gastrit, gastrik kanser ve MALToma etiyolojisinde etkisi olduğu bilinmektedir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu tedavisinde amaç hem tedaviyi sağlamak hemde tam eradikasyon oluşturmaktır. Fakat tedavi protokollerine göre yapılan maksimal tedaviye rağmen olguların %15-25'inde eradikasyon başarısız olmaktadır [76]. Helikobakter Piloni enfeksiyonu mide ve barsak hastalıklarında açıkça gösterilmiş olmasına rağmen, ekstraintestinal organ tutulumlarında bu rol açık olmamakla beraber yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilmiştir [77]. Tiroititler tiroit bezinin farklı etiyolojik nedenlerle oluşan ve farklı klinik tablolarla kendini gösteren heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Tiroititlerin hemen hemen hepsinde tiroit follikülünün normal yapısı bozulur, her bir tiroitit tipinin kendine özgü histolojik özelliği vardır [78]. Tiroititler akut başlangıçlı, subakut (Granülomatoz, lenfositik ve amiorodon ilişkili) ve kronik (Hashimoto ve Riedel) olmak üzere genel olarak 3 grupta değerlendirilebilir [79].

Literatür çalışmalarında tiroit hastalıklarının, atrofik gastrit ve Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilişkisinin ayrı ayrı incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur [80-85].

1998'de Luis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalarda otoimmün atrofik tiroititin belirgin bir şekilde arttığını tespit etmiştir. Bu çalışmada üre nefes testinde Helikobakter Piloni IgG düzeyine bakılmıştır. Helikobakter Piloni enfeksiyonu prevalansı, toksik olmayan multinodüler guatr (%40) ve Addison hastalığı (%45.4) ile karşılaştırıldığında, otoimmün atrofik tiroititi olan hastalarda (%85.7) belirgin şekilde artmıştır [81].

Aghilive arkadaşlarının 2012’de Hashimoto tiroiditi ve Helikobakter Piloni arasındaki ilişki ile ilgili yapılan bir çalışmada tiroid fonksiyon testleri, anti-Helikobakteri Piloni IgG ve anti-TPO elisa yöntemi ile bakılmış ve bu çalışmada hashimoto tiroiditi ile Helikobakter Piloni enfeksiyonu olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [82].

Bassive arkadaşlarının 2010 yılında Helikobakter Piloni ile Graves hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 100 kontrol ve 112 Graves hastası olan; bu hastalardan 60 hasta tedavisiz olup 52 hasta Graves tedavisi olan hastalar karşılaştırılmış bu çalışmada gaita da Helikobakter Piloni antijeni ve elisa ile Helikobakter Piloni Cag A antijeni, fonksiyon testleri, anti-TPO, anti-TG ve TRab düzeyleri çalışılmıştır. Bu çalışmada Graves hastalarında Helikobakter Pilonienfeksiyon sıklığının anlamlı derecede artmış olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada özellikle bu ilişkinin Helikobakter Piloni’nin Cag-A pozitif zincirlerinin TPO antikorları ile benzer nükleotid dizilimi nedeni olduğu belirtilmiştir [83].

Choi ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada 30 ile 70 yaş arasında toplamda 5502 kontrol ve hasta grubunda TSH, serbest T4, anti-TPO ve Helikobakter Piloni Ig G antikor testleri çalışılmış. Hastalarda Helikobakter Piloni Ig G antikor pozitif hastalarda anti-TPO düzeylerinin artmış olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada Helikobakter Piloni enfeksiyonun otoimmün tiroidit ile ilişkili olduğu bunun yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir [84].

Korani ve arkadaşlarının 2016 yılındaki yaptıkları Hashimoto tiroiditi ile Helikobakter Piloni ilişkisi ile ilgili çalışmada çevresel risk faktörlerin yaptığı etkiye bağlı olarak antijenik bileşenlerin başlattığı hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklara sebep olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada 40 Hashimoto tiroiditi tanısı olan hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubunda gaitada Helikobakter Piloniantijeni, anti-TPO, TSH ve T4 düzeylerine bakıldı. Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi ile Helikobakter Piloni enfeksiyonu arasında istatistik açısından anlamlı bir ilişki görülmemiştir [85].

Çalışmamızın küçük bir hasta grubunda yapılmış olması, geriye dönük dosya taraması ile yapılmış olması, inflamasyon durumu tetikleyen sitokin değerlerine bakılmaması, hastalardan kaç tanesinin Helikobakter Piloni eradikasyonu için tedavi

aldığının bilinmemesi, hastalarının kaç tanesinin tiroid cerrahi öyküsünün olduğunun bilinmemesi ve son olarak detaylı tiroid ultrasonu bazı otoimmün tiroidit markerlar (Tiroid reseptör antikoru gibi) ve diğer gastrointestinal hormon değerlerini laboratuvar imkânsızlıklardan dolayı çalışamaması çalışmanın başlıca eksiklikleri olarak sayılabilir. Ayrıca bu çalışmada Helikobakter Piloni eradikasyonunun tiroidit üzerine etkisinin olup olmadığını araştıramadık.

Sonuç olarak bu çalışmamızda Helikobakter Piloni enfeksiyonunun yaş arttıkça şiddetinin azalmış olduğu gösterildi. Hastalarımızda tiroidit bulguları ile Helikobakteri Piloni enfeksiyonu şiddeti arasında negatif bir korelasyon vardı. Ancak bu çalışmamızda her iki grupta tiroid otoantikorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak otoimmün tiroidit açısından kritik etkisi olan Helikobakter Piloni enfeksiyonunun bu rolünün netleşmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Cave D. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996; 100: 12S.
2. Papi C, Ciaco A, Capurso L. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 33.
3. Hunt R, Sumanac K, Huang J. should we kill or should we save *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 51.
4. Goodwin C. Worsley B. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1): 5.
5. Lamont J. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Uptodate. Wellesley 17.3 2010.
6. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175.
7. Lamont J. Treatment regimens for *Helicobacter pylori* in adults. Up to Date 2022.
8. Pearce E, Farwell A, Braverman L. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2646.
9. Rapoport, McLachlan. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108(9): 1253.
10. Johansen K, Nogaard A, Andersen L, Jensen P, Nielsen H, Hoiby N. Cross-reactive antigens shared by *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, and *Haemophilus influenzae* may cause false-positive titers of antibody to *H. pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2(2): 149.
11. Soveid M, Hosseini Asl K, Ranjbar Omrani G. Infection by Cag A positive strains of *Helicobacter pylori* is associated with autoimmune thyroid disease in Iranian patients. *Iran J Immunol* 2012; 9(1): 48.
12. Marshall BJ, Warren JR. *Lancet* 1984; 323(8390): 1311.
13. Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Daniş R. Diyarbakır ilinde *Helikobakter pilori* antikor prevalansı. *Akad Gastroenterol Derg* 2006; 5(1): 47.

14. Hooi J, Lai W, Ng WK ve ark. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol* 2017; 153(2): 420.
15. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenterol* 1992; 3(4): 664.
16. Bhattacharjee M, Bhattacharjee S, Gupta A, Banerjee R. Critical role of an endogenous gastric peroxidase in controlling oxidative damage in *H. pylori*-mediated and nonmediated gastric ulcer. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(8): 731.
17. Goodwin CS, Armstrong JA . Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* . *European Journal of Clinical Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9(1): 1.
18. Lee A , O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1): 21.
19. Yılmazel Ö. Yök Ulusal Tez Merkezi'nde Büyük Veri Alanında Kayıtlı Bulunan Lisansüstü Tezlerinin Analizi. *Karadeniz Bilim Derg* 2019; (41): 225.
20. Sabbagh P, Mohamadni-Afruzi M, Javanian M. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(1): 55.
21. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA in adaptation for gastric colonization. *World J Gastroenterol* 2017; 23(23): 4158.
22. Lamarque D, M. Peek Jr R. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8: 21.
23. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(Sup1): 57.
24. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993; 262(5141): 1892.
25. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720.
26. Hassall E, Dimmick JE. Unique Features Of *Helicobacter Pylori* Disease In Children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(4): 341.

27. ChongSK, Lou Q, Asnicar MA, Zimmerman SE, Croffie JM. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic tests and therapy. Pediatrics 1995; 96(2): 211.
28. Hassan T, Al-Najjar S, Al-Zahrani İ, B Alanazi F . Helicobacter pylori chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and H. pylori IgG antibody: diagnostic methods. J Microsc Ultrastruct 2016; 4(4): 167.
29. Stolte M, MeiningA. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. Can J Gastroenterol Hepatol CAN J 2001; 15(9): 591.
30. Uğraş N, Yerci Ö. Mide Biyopsilerinde Sydney Sınıflamasına Göre Histolojik Değerlendirme Ve Helikobakter Piloni İle Hücre Proliferasyon İlişkisinin Araştırılması. 2009, Bursa Uludag University (Turkey).
31. Demir T, Turan M, Tekina A. Kırşehir bölgesindeki dispeptik hastalarda Helicobacter pylori antijen prevalansı. Dicle Tıp Derg 2011; 38(1).
32. Patel S, Pratab C, Jain A . Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? World J Gastroenterol 2014; 20(36): 12847.
33. Yildirim M, Daşiran MF. Üst Gastrointestinal Endoskopi Yapılan Hastalarda Helicobakter Pylori Sıklığı. Gaziosmanpaşa Tıp Derg; 10(1): 20.
34. Bonamico M, Strappini PM, Bonci E, Ferri M. Evaluation of stool antigen test, PCR on ORAL samples and serology for the noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in children. Helicobacter 2004; 9(1): 69.
35. Li C, Ha T, Ferguson DA, Chi DS. A newly developed PCR assay of Helicobacter pylori in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of Helicobacter pylori in saliva supports oral transmission. Dig Dis Sci 1996; 41: 2142.
36. Kabir S. Clinic- based testing for Helicobacter pylori infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(11): 1345.

37. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaster MJ. Mosaicism In Vacuolating Cytotoxin Alleles Of *Helicobacter Pylori*: Association Of Specific Vaca Types With Cytotoxin Production And Peptic Ulceration J Biol Chem 1995; 270(30): 17771.
38. Hyun JW, Yoon SH, Yu Y, Han CS. Oh8dG induces G1 arrest in a human acute leukemia cell line by upregulating P21 and blocking the RAS to ERK signaling pathway. Int J Cancer 2006; 118(2): 302.
39. Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y. *Helicobacter pylori*, neutrophils, interleukins, and gastric epithelial proliferation. J Clin Gastroenterol 1997; 25: S198.
40. Li Y, Xia R, Zhang B. Chronic atrophic gastritis: a review. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2018; 37(3).
41. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. Am Surg 2011; 77(8): 1054.
42. Zittel TT, Jehle EC, Becker HD. Surgical management of peptic ulcer disease today—indication, technique and outcome. Langenbeck's Arch Surg 2000; 385(2): 84.
43. Lau JY, Sung J, Hill C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion 2011; 84(2): 102.
44. Taş İ, Ülger BV, Önder A. Risk factors influencing morbidity and mortality in perforated peptic ulcer disease. Turk J Surg 2015; 31(1): 20.
45. Shiotani A, Graham DA. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. Med Clin 2002; 86(6): 1447.
46. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(7): 851.
47. Peery AF, Dellon ES, Lund J. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterol 2012; 143(5): 1179.

48. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(6): 759.
49. Wilson W, Sande M, Drew WL. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. *Journal* 2001; (Issue).
50. Amieva M, Peek Jr RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gastroenterol* 2016; 150(1): 64.
51. Yashiro M, Chung MY, Nishimura S. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis, in *Br J Cancer*. 1995. p. 1200.
52. Oh HS, Lee DH, Seo JY. Ten- day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor- based therapy in Korea: A prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(3): 504.
53. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(11): 971.
54. Stolte M, Kroher G, Meining. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis: a matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(1): 28.
55. Al-Assi MT, Miki J, Walsh JH. Noninvasive evaluation of *Helicobacter pylori* therapy: Role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2367.
56. Özden A. Hp ve GİS Dışı Hastalıklar.
57. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5283.
58. Talley NJ, Vakil M. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10): 2324.
59. Van Der Hulst RW, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1(1): 6.
60. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006; 144(2): 94.

61. Nseir W, Diab H, Mahamid M, Elheja O. Randomised clinical trial: simvastatin as adjuvant therapy improves significantly the H elicobacter pylori eradication rate- a placebo- controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(3): 231.
62. Murakami K, Sakurai Y, Shiino Y. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65(9): 1439.
63. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterol* 2006; 131(1): 283.
64. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 695.
65. Fazlic S. Otoimmün tiroiditlerin tiroid maligniteleriyle olan ilişkilerinin araştırılması;2017
66. Salvatore D. Thyroid Pathophysiology and Diagnostic Evaluation *Journal* 2019; (Issue): 332.
67. Ismeel AY. Metabolik sendromlu hastalarda tiroid fonksiyonları, PAPP-A ve serum amiloid A düzeylerinin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*;2017
68. Walker JD, Crawford FD, Mukherjee R. Direct effects of acute administration of 3, 5, 3' triiodo-L-thyronine on myocyte function. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(3): 851.
69. Yıldız H. Hipertiroidi ve Hipotiroidi Hastalarında Vestibüler Sistemin Video Head İmpulse Test (VHIT) ile Değerlendirilmesi. 2018, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
70. Özen Ö, Cander S, Ersoy C. Subklinik hipotiroidi nedir? Tedavi edilmeli midir? *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2018; 44(2): 129.
71. Parkes AB, McLachlan P, Bird P. The distribution of microsomal and thyroglobulin antibody activity among the IgG subclasses. *Clin Exp Immunol* 1984; 57(1): 239.

72. Nielsen CS, Brix TH, Gardas A. Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 2008; 69(4): 664.
73. McLachlan S, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid* 2007; 17(10): 939.
74. Mariotti SM, Caturegli P, Piccolo P. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(3): 661.
75. Bassi V, Marino G, Lengo A. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(10): 1093.
76. Malfertheiner PM, Megraud F, O'Morain C. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56(6): 772.
77. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne M. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(34): 11950.
78. Özata M. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. 1. Epsilon Yayınevi, İstanbul 2005.
79. Ecemiş G, Çolak R. Tiroiditler. *J Exp Clin Med* 2013; 29(4s): 321.
80. Ünsal O, Başığit S, Sapmaz F. Erişkin dispeptik hastalarda gastrik bulgular ile hipotirodi ve tiroit otoantikor pozitifliği prevalansı arasındaki ilişki. *Akad Gastroenterol Derg* 2015; 14(3): 101.
81. Luis DA, Varela C, Calle H. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(4): 259.
82. Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Iran* 2013: 293.

83. Bassi V, Santinelli C, Lengo A. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease. *Helicobacter* 2010; 15(6): 558.
84. Choi Y, Kim TY, Kim EY. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med* 2017; 32(2): 309.
85. Korani M, Elshayeb E, Sonbal A. *Helicobacter pylori* infection: association with Hashimoto's thyroiditis. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 4(5): 00111.

